

553 596

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 10 月 28 日 (28.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/092169 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 471/10, A61K 31/438, 31/527, 31/5513, 45/06, A61P 1/04, 1/16, 3/10, 9/10, 11/00, 11/02, 11/06, 13/12, 17/00, 17/04, 17/06, 19/02, 25/00, 27/02, 29/00, 31/18, 35/04, 37/02, 37/06, 37/08, 43/00

2 小野薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP). 小久保 雅也 (KOKUBO, Masaya) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/005493

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihiisa); 〒103-0013 東京都 中央区 日本橋人形町 2 丁目 1 4 番 6 号 セルバ人形町 6 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2004 年 4 月 16 日 (16.04.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2003-114188 2003 年 4 月 18 日 (18.04.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西澤 玲奈 (NISHIZAWA, Rena) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 高岡 義和 (TAKAOKA, Yoshikazu) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 市下 広 (HABASHITA, Hiromu) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井三丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 柴山 史朗 (SHIBAYAMA, Shiro) [JP/JP]; 〒300-4247 茨城県 つくば市 和台 1 7 番地

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SPIROPIPERIDINE COMPOUND AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称: スピロピペリジン化合物およびその医薬用途

(57) Abstract: A spirocyclic compound represented by the general formula (I): (I) (wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen, an optionally substituted, aliphatic hydrocarbon group, or an optionally substituted, cyclic group; and ring A represents an optionally substituted, 5- to 8-membered, cyclic group), a salt, N-oxide form, quaternary ammonium salt, or solvate thereof, or a prodrug of any of these. The

compound represented by the general formula (I) has an antagonistic activity against a chemokine receptor and is useful in the prevention of and/or treatments for various inflammations, autoimmune diseases, immunologic diseases such as allergic diseases, or HIV infectious diseases.

[続葉有]

WO 2004/092169 A1



(57) 要約:

本発明は、一般式 (I)



[式中、 $R^1$ は水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表わし、環Aは置換基を有していてもよい5～8員の環状基を表わす。]

で示されるスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグに関する。

一般式 (I) で示される化合物は、ケモカイン受容体拮抗作用を有しており、各種炎症、自己免疫疾患、アレルギー疾患等の免疫疾患またはH I V感染の予防および／または治療に有用である。

## 明 細 書

## スピロピペリジン化合物およびその医薬用途

## 5 技術分野

本発明は、医薬として有用なケモカイン受容体拮抗作用を有するスピロピペリジン化合物、それらを有効成分として含有する薬剤、その製造方法および用途に関する。

## 10 背景技術

ケモカインは、内因性の白血球走化性、活性化作用を有し、ヘパリン結合性の塩基性蛋白質として知られている。現在では、ケモカインは、炎症、免疫反応時の特異的白血球の浸潤を制御するのみならず、発生、生理的条件下でのリンパ球のホーミング、血球前駆細胞、体細胞の移動にも関わると思

15 られている。

血球細胞は種々のサイトカインによって、その分化、増殖、細胞死が制御されている。生体内において炎症は局所的にみられ、リンパ球の分化、成熟等はある特定の部位で行なわれている。すなわち、必要とされる種々の細胞が、ある特定の部位に移動し、集積して、一連の炎症、免疫反応が起こる。

20 従って、細胞の分化、増殖、死に加えて、細胞の移動も免疫系にとって必要不可欠な現象である。

生体内での血球細胞の移動は、まず、発生過程において、AGM (aorta gonadomesonephros) 領域に始まる造血が胎児肝を経て、骨髄での永久造血へと移行することから始まる。更に、胎児肝、骨髄から胸腺へと、T細胞、胸腺樹状

25 細胞の前駆細胞が移動し、胸腺環境下で細胞分化する。クローン選択を受けたT細胞は、二次リンパ組織へ移動し、末梢における免疫反応に関与する。

抗原を捕らえて、活性化、分化した皮膚のランゲルハンス細胞は、局所リンパ節のT細胞領域に移動し、樹状突起細胞としてナイーブT細胞を活性化する。メモリーT細胞はリンパ管、血管を経て、再びリンパ節にホーミングする。また、B細胞、腸管上皮内T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、NK T細胞、樹状細胞  
5 は、骨髄より胸腺を経ずに移動、分化し、免疫反応に関与する。

ケモカインは、このような種々の細胞の移動に深く関与している。例えば、MIP3 $\beta$  (macrophage inflammatory protein 3 $\beta$ )、SLC (secondary lymphoid tissue chemokine) とその受容体であるCCR7は、抗原を捕らえた成熟樹状細胞が、ナイーブT細胞およびメモリーT細胞と効率良く出会うために、これらの細胞の局所リンパ組織への移動、ホーミングにおいて重要な働きをしている。SLCの発現に欠損があるPLTマウスの二次リンパ節には、抗原特異的な免疫反応を司るために必要なT細胞、並びに樹状細胞がほとんど観察  
10 されない (J. Exp. Med., 189(3), 451(1999))。

MDC (macrophage-derived chemokine)、TARC (thymus and activation  
15 -regulated chemokine) とその受容体であるCCR4は、Th2細胞の関わる免疫、炎症反応において、Th2細胞の局所への移動に重要な働きをしている。ラット劇症肝炎モデル (Pacnes+LPS) において、抗TARC抗体は、血中ALT量の上昇、および肝臓中TNF $\alpha$ 、FasLの発現量の上昇を抑制し、更にラット致死率を改善した (J. Clin. Invest., 102, 1933(1998))。また、マウス  
20 OVA誘発気道過敏性モデルにおいて、抗MDC抗体は肺間質に集積する好酸球数を減らし、気道過敏性を抑制した (J. Immunology, 163, 403(1999))。

MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) とその受容体であるCCR2は、マクロファージの炎症部位への浸潤に関与している。抗MCP-1抗体は、ラット抗Thy1.1抗体腎炎モデルにおいて、糸球体への単球、マ  
25 クロファージの浸潤に対する抑制効果を示した (Kidney Int., 51, 770(1997))。

このように、ケモカイン受容体は、種々の特異的な細胞において、ある特

定した時期に発現し、そのエフェクター細胞がケモカインの産生される個所に集積するというメカニズムを通じて、炎症、免疫反応の制御に大きく関与している。

ヒト免疫不全ウイルス（以下、H I Vと略する。）感染によって引き起こされる後天性免疫不全症候群（エイズ（A I D S）と呼ばれている。）は、近年最もその治療法を切望されている疾患の一つである。主要な標的細胞であるC D 4陽性細胞にH I Vの感染が一度成立すると、H I Vは患者の体内で増殖をくり返し、やがては免疫機能を司るT細胞を壊滅的に破壊する。この過程で徐々に免疫機能が低下し、発熱、下痢、リンパ節の腫脹等の様々な免疫不全状態を示すようになり、カリニ肺炎等の種々の日和見感染症を併発し易くなる。このような状態がエイズの発症であり、カボジ肉腫等の悪性腫瘍を誘発し、重篤化することはよく知られている。

現在エイズに対する各種の予防、治療方法としては、例えば、（１）逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤の投与によるH I Vの増殖抑制、（２）免疫賦活作用のある薬物の投与による日和見感染症の予防、緩和等が試みられている。

H I Vは、免疫系の中樞を司るヘルパーT細胞に主に感染する。その際、T細胞の膜上に発現している膜蛋白C D 4を利用することは、1985年より知られている（Cell, 52, 631(1985)）。C D 4分子は433個のアミノ酸残基からなり、成熟ヘルパーT細胞以外にマクロファージ、一部のB細胞、血管内皮細胞、皮膚組織のランゲルハンス細胞、リンパ組織にある樹状細胞、中枢神経系のグリア細胞等で発現が見られる。しかし、C D 4分子のみではH I Vの感染が成立しないことが明らかになるにつれて、H I Vが細胞に感染する際にかかわるC D 4分子以外の因子の存在の可能性が、示唆されるようになった。

1996年になって、C D 4分子以外のH I V感染にかかわる因子としてフー

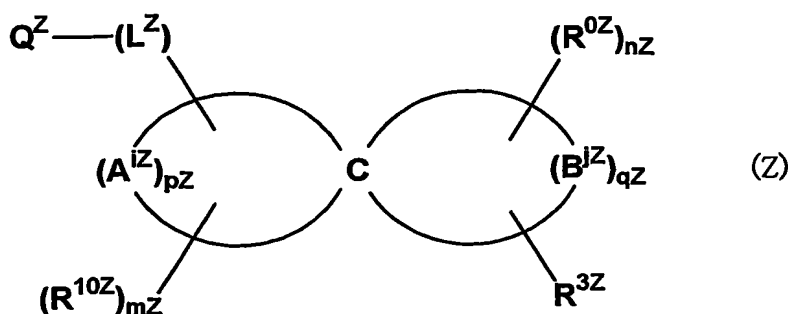
ジン (Fusin) という細胞膜蛋白が同定された (Science, 272, 872(1996))。この Fusin 分子は、ストローマ細胞由来因子-1 (Stromal Derived Factor-1: SDF-1 と略する。) の受容体 (すなわち、CXCR4 である) であることが証明された。更に、インビトロで SDF-1 が、T 細胞指向性 (X4) HIV の感染を特異的に抑制することも証明された (Nature, 382, 829(1996)、Nature, 382, 833(1996))。すなわち、SDF-1 が HIV より先に CXCR4 に結合することによって、HIV が細胞に感染するための足掛かりを奪い、HIV の感染が阻害されたと考えられる。

また同じ頃、別のケモカイン受容体であり、RANTES、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$  の受容体である CCR5 も、マクロファージ指向性 (R5) HIV が感染する際に利用されることが発見された (Science, 272, 1955(1996))。

従って、HIV と CXCR4 や CCR5 を奪い合うことのできるもの、あるいは HIV ウイルスに結合し、該ウイルスが CXCR4 や CCR5 に結合できない状態にさせるものは、HIV 感染阻害剤となり得るはずである。また当初、HIV 感染阻害剤として発見された低分子化合物が、実は CXCR4 のアンタゴニストであることが示された例もある (Nature Medicine, 4, 72(1998))。

以上から、ケモカイン受容体は、各種炎症性疾患、自己免疫疾患、アレルギー疾患等の免疫疾患、または HIV 感染に深く関与していると考えられる。例えば、喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症、ヒト免疫不全ウイルス感染 (後天性免疫不全症候群等)、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症、虚血再灌流傷害、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移、動脈硬化等に関与していると考えられる。

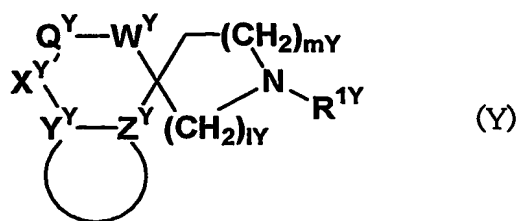
一方、一般式 (Z)



(式中、 $A^{1Z}$ および $B^{1Z}$ はそれぞれ別個に炭素、窒素、酸素または硫黄から選ばれ(ただし、 $A^{1Z}$ の少なくとも1個の原子は炭素であり、かつ少なくとも1個の $B^{1Z}$ は炭素である。);

- 5  $A^{1Z}$ および $B^{1Z}$ によって形成されるスピロ二環は、それぞれ場合によって部分的に不飽和であってもよく、  
 $pZ$ および $qZ$ はそれぞれ別個に2から6までの数であり、  
 $mZ$ は0から $pZ$ までの数であり、  
 $R^{10Z}$ は同じかまたは異なっており、水素、アルキル、ハロ置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、 $=O$ 、 $=S$ 等からそれぞれ別個に選ばれる非干渉性置換基であり、
- 10  $nZ$ は0から $qZ$ までの数であり、  
 $R^{0Z}$ は同じかまたは異なっており、水素、アルキル、ハロ置換アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、 $=O$ 、 $=S$ 等からそれぞれ別個に
- 15 選ばれる非干渉性置換基であり、  
 $-(L^Z)-$ は結合であるか、または炭素、窒素、硫黄および酸素から選ばれる1個から10個の原子からなる二価の置換もしくは非置換鎖であり、  
 $Q^Z$ は1個または2個以上の塩基性ラジカルを含む塩基性基であり、かつ  
 $R^{3Z}$ は1個または2個以上の酸性ラジカルを含む酸性基である。)で示される化合物が血小板凝集抑制に有用である旨の記載がある(例えば、WO97/11940号参照)。
- 20

また、一般式(Y)



(式中、 $mY$ または $lY$ は、それぞれ独立して、0、1、2、3、4または5を表わし、

$R^{1Y}$ は、水素原子、C1～8アルキル基、C2～8アルケニル基、C2～8アルキニル基等を表わし、

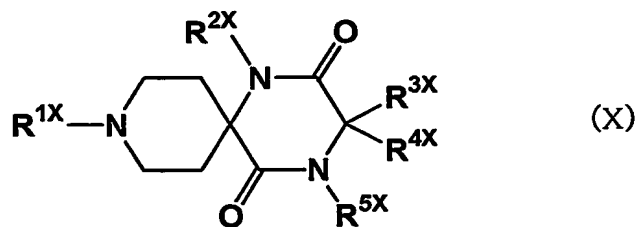
$W^Y$ は、単結合、C1～3アルキル基、オキソ等で置換したC1～3アルキル基等を表わし、

$Q^Y$ は、 $-NR^2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-SO_2-$ を表わし、

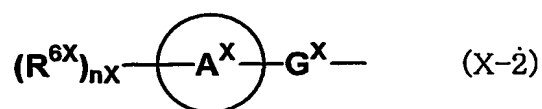
$X^Y$ は、単結合、C1～3アルキル基、オキソ等で置換したC1～3アルキル基等を表わし、

$Y^Y-Z^Y$ 環は、フェニル、ナフチル、ヘテロアリアルを表わす。ただし、各記号の定義は、一部を抜粋したものである。)で示される化合物がケモカイン受容体モジュレーターとして有用である旨の記載がある(例えば、WO98/25605号参照)。

15 さらに、一般式(X)

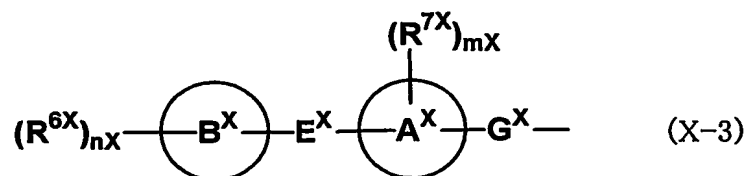


(式中、 $R^{1X}$ は式(X-2)

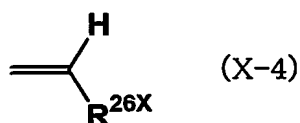




、式 (X-3)



； $R^{2X}$ は、アルキル、アルキニル等； $R^{3X}$ 、 $R^{4X}$ は、H、（置換）アルキル等、または $R^{3X}$ と $R^{4X}$ とで式 (X-4)



5

； $R^{5X}$ は、H、アルキルを表わす。）で示されるトリアザスピロ [5. 5] ウンデカン誘導体化合物が、ケモカイン／ケモカイン受容体の相互作用を制御することで、喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、乾癬、鼻炎、結膜炎、虚血再灌流傷害の抑制、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、自己免疫疾患の治療、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、癌転移予防、後天性免疫不全症候群の予防および／または治療剤に有用である旨の記載がある（例えば、WO02/74770 号参照）。

15

#### 発明の開示

本発明の課題とは、ヒト免疫不全ウイルス (H I V) 感染、後天性免疫不全症候群 (A I D S) 等の予防および／または治療剤は医薬品として有用であり、経口吸収性に優れ、かつ安全な C C R 5 拮抗剤を開発することにある。

20

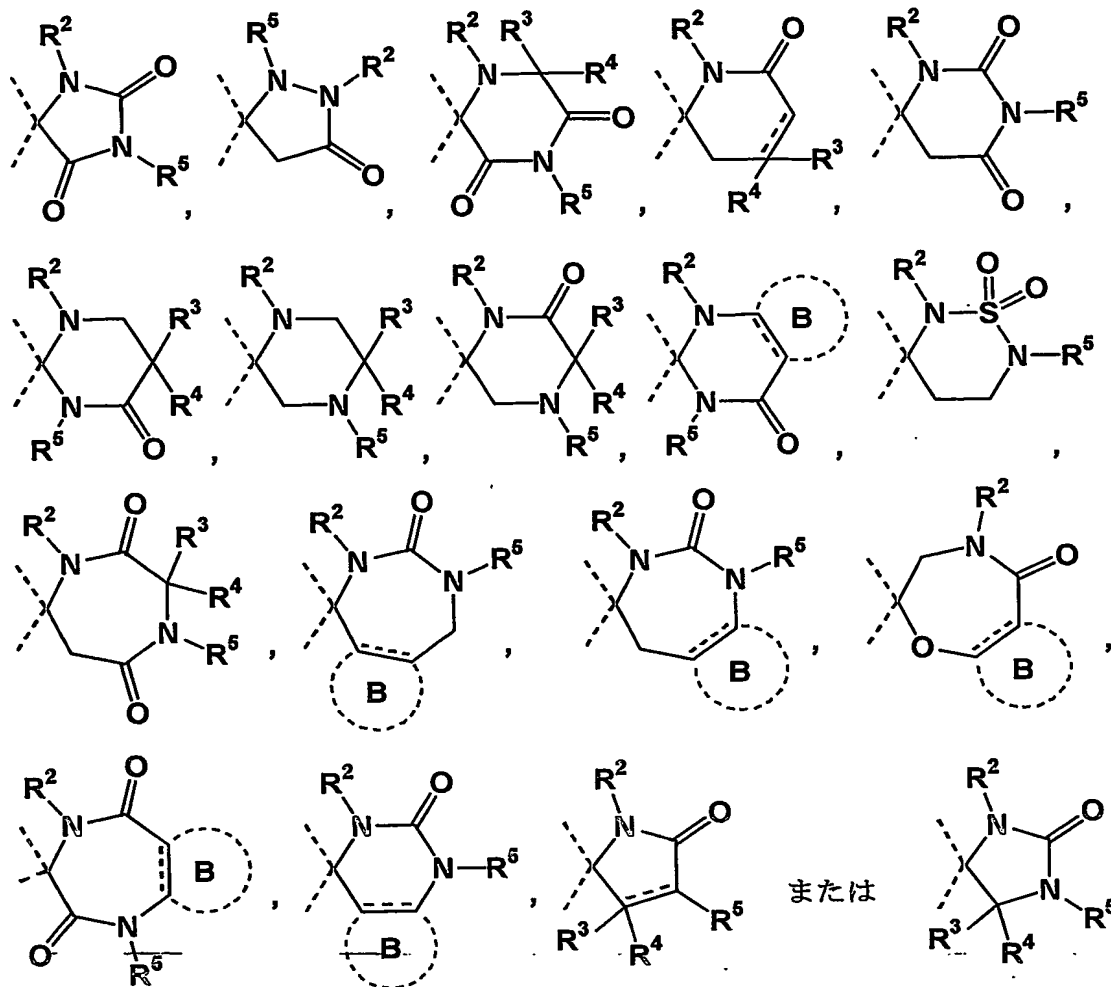
本発明者らは、C C R 5 拮抗作用を有する化合物を見出すべく鋭意検討を重ねた結果、一般式 (I) で示される本発明化合物が、本発明の目的を達成することを見い出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

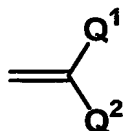
1. 一般式 (I)



- [式中、R<sup>1</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表わし、環Aは置換基を有していてもよい5～8員の環状基（ただし、3位でスピロ結合した2, 5-ジケトピペラジンを除く。）を表わし、環Aはさらに環Bと縮合していてもよく、環Bは置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環を表わす。]
- 5 5. 置換基を有していてもよい環状基を表わし、環Aは置換基を有していてもよい5～8員の環状基（ただし、3位でスピロ結合した2, 5-ジケトピペラジンを除く。）を表わし、環Aはさらに環Bと縮合していてもよく、環Bは置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環を表わす。]
- 10 6. 示されるスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、
7. 環Aが、置換基を有していてもよい5～8員の複素環である前記1記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、
8. 環Aが、置換基を有していてもよい5～8員の含窒素複素環である前記2記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、
- 15 9. 環Aが、

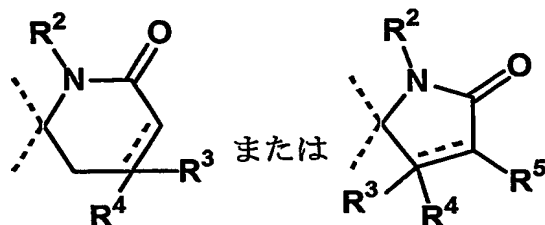


- [式中、 $\text{---}$  は一重結合または二重結合を表わし、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよい環状基を表わすか、 $R^3$ と $R^4$ は一緒になって、



(基中、 $Q^1$ および $Q^2$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよい環状基を表わすか、 $Q^1$ と $Q^2$ は一緒になって、

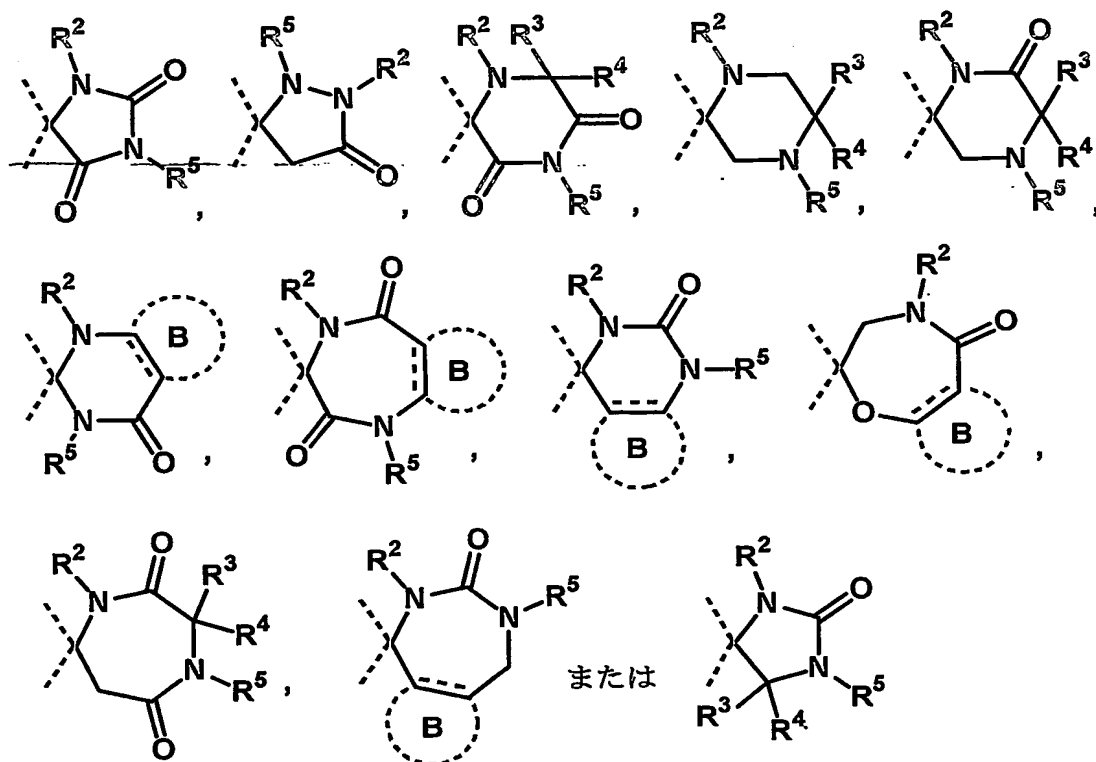
よいカルボキシ基、保護されていてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよい環状基を表わす。)を表わし、環Bは置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環を表わす。ただし、環Aが、



- 5 を表わす場合のR<sup>4</sup>は、 $\equiv$ が一重結合を表わすときのみ存在するものとする。]

で示される前記3記載のスピロペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、

5. 環Aが、

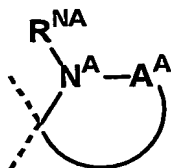


10

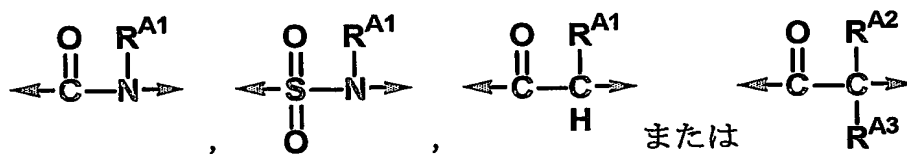
[式中、全ての記号は前記4の記載と同じ意味を表わす。]

で示される前記4記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、

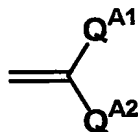
6. 環Aが、



- 5 [式中、 $N^A$ は窒素原子を表わし、 $R^{NA}$ は、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよい環状基を表わし、 $A^A$ は、



- 10 (式中、矢印は、 $N^A$ と結合可能な位置を表わし、 $R^{A1}$ 、 $R^{A2}$ および $R^{A3}$ はそれぞれ独立して、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよい環状基を表わすか、 $R^{A2}$ および $R^{A3}$ は一緒になって、



15

(基中、 $Q^{A1}$ および $Q^{A2}$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、保護されていてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよい環状基を表わす。ただし、 $Q^{A1}$ および $Q^{A2}$ の少なくとも一

20 方は、水素原子を表わさないものとする。) を表わす。]

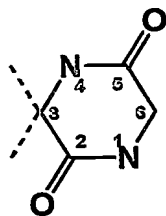
- で示される前記 3 記載のスピロピペリジン化合物、その塩、その N-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、
7.  $R^1$  が、置換基を有していてもよい C 1 ~ 1 0 の脂肪族炭化水素基である前記 1 記載のスピロピペリジン化合物、その塩、その N-オキシド体、その
- 5 四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、
8.  $R^1$  が、置換基を有していてもよい 5 ~ 1 0 員の単環または二環式の環状基である前記 1 記載のスピロピペリジン化合物、その塩、その N-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、
9.  $R^1$  が、置換基を有していてもよい 3 ~ 1 0 員の単環または二環式の環状
- 10 基によって置換された炭素数 1 ~ 6 のアルキル基である前記 1 記載のスピロピペリジン化合物、その塩、その N-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ、
10. 前記 1 記載のスピロピペリジン化合物、その塩、その N-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを含有
- 15 してなる医薬組成物、
- ~~11. ケモカイン受容体拮抗剤である前記 10 記載の医薬組成物、~~
12. ケモカイン受容体が CCR5 である前記 11 記載の医薬組成物、
13. ヒト免疫不全ウイルス感染の予防および／または治療剤である前記 10 記載の医薬組成物、
- 20 14. 後天性免疫不全症候群の予防および／または治療剤である前記 10 記載の医薬組成物、
15. 後天性免疫不全症候群の病態進行抑制剤である前記 10 記載の医薬組成物、
16. ケモカイン受容体が CCR2 である前記 11 記載の医薬組成物、
- 25 17. 動脈硬化または腎症の予防および／または治療剤である前記 10 記載の医薬組成物、
18. 前記 1 記載のスピロピペリジン化合物、その塩、その N-オキシド体、

その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと、プロテアーゼ阻害薬、逆転写酵素阻害薬、インテグラーゼ阻害薬、フュージョン阻害薬および／またはケモカイン阻害薬から選ばれる 1 種または 2 種以上とを組み合わせる医療、

- 5 19. 前記 1 記載のスピロピペリジン化合物、その塩、その N-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における CCR 5 または CCR 2 に起因する疾患の予防および／または治療方法、および

20. CCR 5 または CCR 2 に起因する疾患の予防および／または治療剤を製造するための前記 1 記載のスピロピペリジン化合物、その塩、その N-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグの使用等に関する。

本明細書中、「3 位でスピロ結合した 2, 5-ジケトピペラジン」とは、WO02/74770 号に記載された化合物の構造、すなわち、

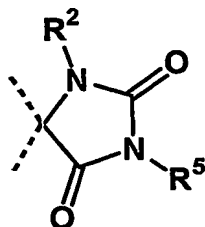


15

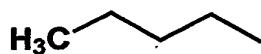
を表わす。

本発明化合物の命名および番号付けは、IUPAC 名を機械的に生成するコンピュータープログラムである、Advanced Chemistry Development 社の ACD/NAME (商品名、バージョン 5.08/17) を用いて行なった。

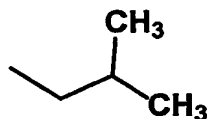
- 20 例えば、一般式 (I) において、R<sup>1</sup>が水素原子を表わし、環 A が



を表わし、 $R^2$ が

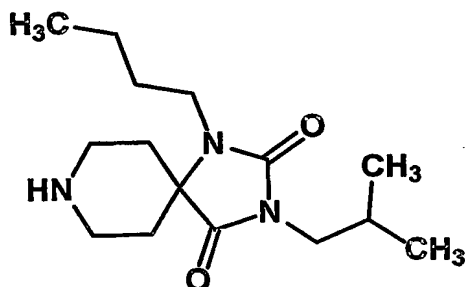


を表わし、 $R^5$ が



5

を表わす化合物、すなわち



で示される化合物は、1-ブチル-3-イソブチル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-2, 4-ジオンと命名される。

- 10 本明細書中、 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、「直鎖状または分枝状のC 1～18炭化水素基」等が挙げられる。「直鎖状または分枝状のC 1～18炭化水素基」としては、例えば、C 1～18アルキル基、C 2～18アルケニル基およびC 2～18アルキニル基等が挙げられる。ここで、C 1～18アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、
- 15



ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。C 2～18アルケニル基としては、例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、プタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ノナジエニル、デカジエニル、ウンデカジエニル、ドデカジエニル、トリデカジエニル、テトラデカジエニル、ペンタデカジエニル、ヘキサデカジエニル、ヘプタデカジエニル、オクタデカジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタトリエニル、オクタトリエニル、ノナトリエニル、デカトリエニル、ウンデカトリエニル、ドデカトリエニル、トリデカトリエニル、テトラデカトリエニル、ペンタデカトリエニル、ヘキサデカトリエニル、ヘプタデカトリエニル、オクタデカトリエニル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。C 2～18アルキニル基としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタデシニル、ヘキサデシニル、ヘプタデシニル、オクタデシニル、プタジイニル、ペンタジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ノナジイニル、デカジイニル、ウンデカジイニル、ドデカジイニル、トリデカジイニル、テトラデカジイニル、ペンタデカジイニル、ヘキサデカジイニル、ヘプタデカジイニル、オクタデカジイニル、ヘキサトリイニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル、ノナトリイニル、デカトリイニル、ウンデカトリイニル、ドデカトリイニル、トリデカトリイニル、テトラデカトリイニル、ペンタデカトリイニル、ヘキサデカトリイニル、ヘプタデカトリイニル、オクタデカトリイニル基およびこれ

らの異性体基等が挙げられる。

$R^1$ で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」として好ましくは、例えば、炭素数1～10の脂肪族炭化水素基等であり、より好ましくは、例えば、炭素数1～6のアルキル基および炭素数2～6のアルケニル基等であり、特に好ましくは、例えば、炭素数1～6のアルキル基等である。とりわけ、メチル基およびエチル基が好ましい。

本明細書中、 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。この「置換基」としては、例えば、(a)下記第一群から選択される置換基、(b)下記第二群から選択される置換基および(c)置換基を有していてもよい環状基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

#### <第一群>

(1)ハロゲン原子（例えば、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素原子等）、(2)ニトロ基、(3)トリフルオロメチル基、(4)トリフルオロメトキシ基、(5)シアノ基、(6)オキソ基

#### <第二群>

(1)  $-SR^{a1}$ 、(2)  $-SO_2R^{a1}$ 、(3)  $-SO_2NR^{b1}R^{b2}$ 、(4)  $-S(O)R^{a1}$ 、(5)  $-OR^{a1}$ 、(6)  $-OCOR^{a1}$ 、(7)  $-NR^{a1}SO_2R^{a2}$ 、(8)  $-NR^{b1}R^{b2}$ 、(9)  $-NR^{a1}COR^{a2}$ 、(10)  $-NR^{a1}COOR^{a2}$ 、(11)  $-NR^{a1}CONR^{b1}R^{b2}$ 、(12)  $-N(SO_2R^{a1})_2$ 、(13)  $-COR^{a1}$ 、(14)  $-COOR^{a1}$ 、(15)  $-CONR^{b1}R^{b2}$ 、(16)  $-CONR^{a1}COR^{a2}$ 、(17)  $-COCOO R^{a1}$ 、(18)  $-B(OR^{a1})_2$

〔基中、 $R^{a1}$ 、 $R^{a2}$ 、 $R^{b1}$ および $R^{b2}$ はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい環状基（環1）または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表わすか、 $R^{b1}$ と $R^{b2}$ は隣接する窒素原子と一緒にあって、(1)

-C<sub>2</sub>~6アルキレン（例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびこれらの異性体基等）  
 -、(2)-（C<sub>2</sub>~6アルキレン）-O-（C<sub>2</sub>~6アルキレン）-、(3)-（C<sub>2</sub>~6アルキレン）-S-（C<sub>2</sub>~6アルキレン）-、(4)-（C<sub>2</sub>~6アル  
 5 キレン）-NR<sup>N1</sup>-（C<sub>2</sub>~6アルキレン）-（基中、R<sup>N1</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよい環状基（環1）または「置換基を有していてもよい環状基（環1）」によって置換されていてもよいC<sub>1</sub>~8アルキル基を表わす。）を表わす。]

ここで、R<sup>a1</sup>、R<sup>a2</sup>、R<sup>b1</sup>およびR<sup>b2</sup>で示される「置換基を有していても  
 10 よい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」としては、例えば、「直鎖状または分枝状のC<sub>1</sub>~8炭化水素基」等が挙げられる。「直鎖状または分枝状のC<sub>1</sub>~8炭化水素基」としては、例えば、C<sub>1</sub>~8アルキル基、C<sub>2</sub>~8アルケニル基、C<sub>2</sub>~8アルキニル基等が挙げられる。ここで、C<sub>1</sub>~8アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロ  
 15 ピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。C<sub>2</sub>~8アルケニル基としては、例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル、ヘプタジエニル、オクタジエニル、ヘキサトリエニル、ヘプタ  
 20 トリエニル、オクタトリエニル基およびこれらの異性体基等が挙げられる。C<sub>2</sub>~8アルキニル基としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ブタジイニル、ペンタジイニル、ヘキサジイニル、ヘプタジイニル、オクタジイニル、ヘキサトリイニル、ヘプタトリイニル、オクタトリイニル基およびこれらの異性体基等  
 25 が挙げられる。

R<sup>a1</sup>、R<sup>a2</sup>、R<sup>b1</sup>およびR<sup>b2</sup>で示される「置換基を有していてもよい脂肪

族炭化水素基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。  
この「置換基」としては、例えば、(a)置換基を有していてもよい環状基（環1）および(b)下記第三群から選択される置換基が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

5 <第三群>

(1)ハロゲン原子、(2)–OR<sup>c1</sup>、(3)–SR<sup>c1</sup>、(4)–NR<sup>d1</sup>R<sup>d2</sup>、(5)–COOR<sup>c1</sup>、(6)–CONR<sup>d1</sup>R<sup>d2</sup>、(7)–NR<sup>c1</sup>COR<sup>c2</sup>、(8)–NR<sup>c1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c2</sup>、(9)–N(SO<sub>2</sub>R<sup>c1</sup>)<sub>2</sub>

10 [基中、R<sup>c1</sup>、R<sup>c2</sup>、R<sup>d1</sup>およびR<sup>d2</sup>は、それぞれ、前記R<sup>a1</sup>、R<sup>a2</sup>、R<sup>b1</sup>およびR<sup>b2</sup>と同じ意味を表わす。ただし、R<sup>c1</sup>、R<sup>c2</sup>、R<sup>d1</sup>およびR<sup>d2</sup>は、いずれも本群（第三群）から選択される置換基によって置換された脂肪族炭化水素基を表わさないものとする。]

本明細書中、「置換基を有していてもよい環状基（環1）」における「環状基」としては、例えば、炭素環および複素環等が挙げられる。

15 炭素環としては、例えば、一部または全部が飽和されていてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環アリール等が挙げられる。ここで、「一部または全部が飽和されていてもよいC3～15の単環、二環または三環式炭素環アリール」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、  
20 パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラセドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタ

レン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン等が挙げられる。また、「一部または全部が飽和されていてもよいC 3～15の単環、二環または三環式炭素環アリール」にはスピロ結合した二環式炭素環、および架橋した二環式炭素環も含まれ、例えば、スピロ[4..4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.1]ヘプター-2-エン、ビシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビシクロ[3.1.1]ヘプター-2-エン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[2.2.2]オクター-2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン等が挙げられる。

一方、複素環としては、例えば、1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および/または1～3個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環アリール、その一部または全部が飽和されている複素環、スピロ結合した三環式複素環および架橋した三環式複素環等が挙げられる。ここで、「1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および/または1～3個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環アリール」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チアイン(チオピラン)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、

ベンゾオキセピン、ベンゾオキサアゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベン  
ゾチエピン、ベンゾチアアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、  
ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリア  
ゾール、カルバゾール、アクリジン、ジベンゾフラン、ジベンゾチオフェン  
5 等が挙げられる。また、「1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および  
／または1～3個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式（縮  
合またはスピロ）複素環」のうち、一部または全部飽和されているものとし  
ては、例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピ  
ラゾリン、ピラゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、  
10 テトラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、  
ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジ  
ン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、  
テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テト  
ラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒド  
15 ロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラ  
ン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒ  
ドロチオフェン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロ  
チアイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロオキサゾール、テトラヒド  
ロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾー  
20 ル、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾー  
ル、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒド  
ロオキサジアゾール、ジヒドロチオジアゾール、テトラヒドロチオジアゾー  
ル、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒド  
ロオキサアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサアゼ  
25 ピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアアゼピン、テトラヒ  
ドロチアジアゼピン、パーヒドロチアアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、

- モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、
- 5 ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テ
- 10 トラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミ
- 15 ダゾール、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキサラン、ジオキサン、
- 20 ジチオラン、ジチアン、ベンゾジオキサラン、ベンゾジオキサン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、2, 4, 6-トリオキサスピロ [ピシクロ [3. 3. 0] オクタン-3, 1'-シクロヘキサン]、1, 3-ジオキサラノ [4, 5-g] クロメン、2-オキサピシクロ [2. 2. 1] ヘプタン等が挙げられる。
- 25 「置換基を有していてもよい環状基 (環 1)」における「環状基」として好ましくは、例えば、3～10員の単環または二環式の環状基等であり、よ

り好ましくは、例えば、シクロプロパン、ベンゼン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、チオフェン、ピラゾール、イソチアゾール、チアゾール、イミダゾール、フラン、ジヒドロピラゾール、キノリン、ベンゾジオキサン、ジオキサインダン、ベンゾフラン、ピリジン、テトラヒドロピラン、トリアゾール、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール等であり、特に好ましくは、例えば、ベンゼン、ピリジン等であり、とりわけ、ベンゼンが好ましい。

「置換基を有していてもよい環状基（環１）」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。この「置換基」としては、例えば、(a)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(b)置換基を有していてもよい環状基（環２）、(c)前記第一群から選択される置換基および(d)下記第四群から選択される置換基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に１～５個置換していてもよい。ここで、「置換基」としての「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」は前記「直鎖状または分枝状のＣ１～８炭化水素基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。この「置換基」としては、例えば、(a)置換基を有していてもよい環状基（環２）、(b)前記第一群から選択される置換基および(c)下記第四群から選択される置換基等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に１～５個置換していてもよい。

#### <第四群>

(1)－SR<sup>°1</sup>、(2)－SO<sub>2</sub>R<sup>°1</sup>、(3)－SO<sub>2</sub>NR<sup>f1</sup>R<sup>f2</sup>、(4)－S(O)R<sup>°1</sup>、  
 (5)－OR<sup>°1</sup>、(6)－OCOR<sup>°1</sup>、(7)－NR<sup>°1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>°2</sup>、(8)－NR<sup>f1</sup>R<sup>f2</sup>、  
 (9)－NR<sup>°1</sup>COR<sup>°2</sup>、(10)－NR<sup>°1</sup>COOR<sup>°2</sup>、(11)－NR<sup>°1</sup>CONR<sup>f1</sup>R<sup>f2</sup>、  
 (12)－N(SO<sub>2</sub>R<sup>°1</sup>)<sub>2</sub>、(13)－COR<sup>°1</sup>、(14)－COOR<sup>°1</sup>、(15)－CONR<sup>f1</sup>R<sup>f2</sup>、  
 (16)－CONR<sup>°1</sup>COR<sup>°2</sup>、(17)－COCOOR<sup>°1</sup>、(18)－B



(OR<sup>e1</sup>)<sub>2</sub>

[基中、R<sup>e1</sup>、R<sup>e2</sup>、R<sup>f1</sup>およびR<sup>f2</sup>はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい環状基（環2）または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表わすか、R<sup>f1</sup>とR<sup>f2</sup>は隣接する窒素原子と一緒にあって、(1) 5 -C2～6アルキレン-、(2)-(C2～6アルキレン)-O-(C2～6アルキレン)-、(3)-(C2～6アルキレン)-S-(C2～6アルキレン)-、(4)-(C2～6アルキレン)-NR<sup>N2</sup>-(C2～6アルキレン)-（基中、R<sup>N2</sup>は、水素原子、フェニル基またはフェニル基によって置換されていてもよいC1～8アルキル基を表わす。）を表わす。]

- 10 ここで、R<sup>e1</sup>、R<sup>e2</sup>、R<sup>f1</sup>およびR<sup>f2</sup>で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」は、前記「直鎖状または分枝状のC1～8炭化水素基」と同じ意味を表わす。R<sup>e1</sup>、R<sup>e2</sup>、R<sup>f1</sup>およびR<sup>f2</sup>で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。この「置換基」としては、例えば、(a)置換基を有していてもよい環状基（環2）および(b)下記第
- 15 五群から選択される置換基が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

#### <第五群>

- (1)ハロゲン原子、(2)-OR<sup>e1</sup>、(3)-SR<sup>e1</sup>、(4)-NR<sup>h1</sup>R<sup>h2</sup>、(5)-COO
- 20 R<sup>e1</sup>、(6)-CONR<sup>h1</sup>R<sup>h2</sup>、(7)-NR<sup>e1</sup>COR<sup>e2</sup>、(8)-NR<sup>e1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>e2</sup>、(9)-N(SO<sub>2</sub>R<sup>e1</sup>)<sub>2</sub>、(10)-SO<sub>2</sub>NR<sup>h1</sup>R<sup>h2</sup>

- [基中、R<sup>e1</sup>、R<sup>e2</sup>、R<sup>h1</sup>およびR<sup>h2</sup>は、それぞれ、前記R<sup>e1</sup>、R<sup>e2</sup>、R<sup>f1</sup>およびR<sup>f2</sup>と同じ意味を表わす。ただし、R<sup>e1</sup>、R<sup>e2</sup>、R<sup>h1</sup>およびR<sup>h2</sup>は、いずれも本群（第五群）から選択される置換基によって置換された脂肪族炭
- 25 化水素基を表わさないものとする。]

本明細書中、「置換基を有していてもよい環状基（環2）」における「環

状基」は、前記「置換基を有していてもよい環状基（環１）」における「環状基」と同じ意味を表わす。

「置換基を有していてもよい環状基（環２）」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。この「置換基」としては、例えば、(a)置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、(b)置換基を有していてもよい３～８員の単環式炭素環または複素環、(c)前記第一群から選択される置換基および(d)下記第六群から選択される置換基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に１～５個置換していてもよい。ここで、「置換基」としての「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」は前記「直鎖状または分枝状のＣ１～８炭化水素基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。この「置換基」としては、例えば、(a)置換基を有していてもよい３～８員の単環式炭素環または複素環、(b)前記第一群から選択される置換基および(c)下記第六群から選択される置換基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に１～５個置換していてもよい。

#### <第六群>

(1)－SR<sup>i1</sup>、(2)－SO<sub>2</sub>R<sup>i1</sup>、(3)－SO<sub>2</sub>NR<sup>j1</sup>R<sup>j2</sup>、(4)－S(O)R<sup>i1</sup>、(5)－OR<sup>i1</sup>、(6)－OCOR<sup>i1</sup>、(7)－NR<sup>i1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>j2</sup>、(8)－NR<sup>j1</sup>R<sup>j2</sup>、(9)－NR<sup>i1</sup>COR<sup>j2</sup>、(10)－NR<sup>i1</sup>COOR<sup>j2</sup>、(11)－NR<sup>i1</sup>CONR<sup>j1</sup>R<sup>j2</sup>、(12)－N(SO<sub>2</sub>R<sup>i1</sup>)<sub>2</sub>、(13)－COR<sup>i1</sup>、(14)－COOR<sup>i1</sup>、(15)－CONR<sup>j1</sup>R<sup>j2</sup>、(16)－CONR<sup>i1</sup>COR<sup>j2</sup>、(17)－COCOOR<sup>i1</sup>、(18)－B(OR<sup>i1</sup>)<sub>2</sub>

[基中、R<sup>i1</sup>、R<sup>j2</sup>、R<sup>j1</sup>およびR<sup>j2</sup>はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい３～８員の単環式炭素環または複素環または置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基を表わすか、R<sup>j1</sup>とR<sup>j2</sup>は隣接する窒素原

子と一緒に、(1)－C<sub>2</sub>－6アルキレン（例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基およびこれらの異性体基等）－、(2)－（C<sub>2</sub>～6アルキレン）－O－（C<sub>2</sub>～6アルキレン）－、(3)－（C<sub>2</sub>～6アルキレン）－S－（C<sub>2</sub>～6アルキレン）－、(4)－（C<sub>2</sub>～6アルキレン）－NR<sup>N2</sup>－（C<sub>2</sub>～6アルキレン）－（基中、R<sup>N2</sup>は前記と同じ意味を表わす。）を表わす。]

ここで、R<sup>i1</sup>、R<sup>i2</sup>、R<sup>j1</sup>およびR<sup>j2</sup>で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」は、前記「直鎖状または分枝状のC<sub>1</sub>～8炭化水素基」と同じ意味を表わす。R<sup>i1</sup>、R<sup>i2</sup>、R<sup>j1</sup>およびR<sup>j2</sup>で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。この「置換基」としては、例えば、(a)置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環および(b)下記第七群から選択される置換基が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。

#### 15 <第七群>

(1)ハロゲン原子、(2)－OR<sup>k1</sup>、(3)－SR<sup>k1</sup>、(4)－NR<sup>m1</sup>R<sup>m2</sup>、(5)－COOR<sup>k1</sup>、(6)－CONR<sup>m1</sup>R<sup>m2</sup>、(7)－NR<sup>k1</sup>COR<sup>k2</sup>、(8)－NR<sup>k1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>k2</sup>、(9)－N(SO<sub>2</sub>R<sup>k1</sup>)<sub>2</sub>

[基中、R<sup>k1</sup>、R<sup>k2</sup>、R<sup>m1</sup>およびR<sup>m2</sup>は、それぞれ、前記R<sup>i1</sup>、R<sup>i2</sup>、R<sup>j1</sup>およびR<sup>j2</sup>と同じ意味を表わす。ただし、R<sup>k1</sup>、R<sup>k2</sup>、R<sup>m1</sup>およびR<sup>m2</sup>は、いずれも本群（第七群）から選択される置換基によって置換された脂肪族炭化水素基を表わさないものとする。]

本明細書中、「置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環」における「3～8員の単環式炭素環または複素環」としては、例えば、一部または全部が飽和されていてもよいC<sub>3</sub>～8の単環式炭素環アリー

25 ルまたは1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個

の硫黄原子を含む 3～8 員の単環式複素環アリアル、その一部または全部が飽和されている複素環等が挙げられる。

- 「一部または全部が飽和されていてもよい C 3～8 の単環式炭素環アリアル」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン等が挙げられる。また、「1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含む 3～8 員の単環式複素環アリアル」としては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン等が挙げられる。「1～4 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または 1～2 個の硫黄原子を含む 3～8 員の単環式複素環アリアル」のうち、その一部または全部が飽和されている複素環としては、例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフ

- ラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、
- 5 パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロ
- 10 ロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、
- 15 テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン等が挙げられる。
- 20

「置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環」における「3～8員の単環式炭素環または複素環」として好ましくは、5～6員の環状基であり、より好ましくは、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、ピペリジン、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、フラン、

25 オキサゾール、チオフエン、ピロール、チアゾール、イミダゾールであり、特に好ましくは、ベンゼンである。

本明細書中、「置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。この「置換基」としては、例えば、(a)C 1～8アルキル基、(b)前記第一群から選択される置換基および(c)下記第八群から選択される置換基等が挙げられる。

5 <第八群>

(1)  $-OR^{n1}$ 、(2)  $-NR^{o1}R^{o2}$ 、(3)  $-COOR^{n1}$ 、(4)  $-SR^{n1}$ 、(5)  $-CONR^{o1}R^{o2}$

10 [基中、 $R^{n1}$ 、 $R^{o1}$ および $R^{o2}$ はそれぞれ独立して水素原子、フェニル基またはフェニル基で置換されていてもよいC 1～8アルキル基を表わすか、 $R^{o1}$ と $R^{o2}$ は隣接する窒素原子と一緒にあって、(1)  $-C 2 \sim 6$ アルキレンー、(2)  $-(C 2 \sim 6 \text{アルキレン})-O-(C 2 \sim 6 \text{アルキレン})-$ 、(3)  $-(C 2 \sim 6 \text{アルキレン})-S-(C 2 \sim 6 \text{アルキレン})-$ 、(4)  $-(C 2 \sim 6 \text{アルキレン})-NR^{N2}-(C 2 \sim 6 \text{アルキレン})-$  (基中、 $R^{N2}$ は、前記と同じ意味を表わす。)を表わす。]

15 本明細書中、「置換基を有していてもよい環状基」は、前記「置換基を有していてもよい環状基(環1)」と同じ意味を表わす。

本明細書中、環Aは置換基を有していてもよい5～8員の環状基を表わし、この「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。具体的には、後記する $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ で示される基やオキシ基等が挙げられ、これらは  
20 置換可能な位置に1～8個置換していてもよい。また、環Aはさらに、縮合可能な位置で後記する環Bと縮合していてもよい。

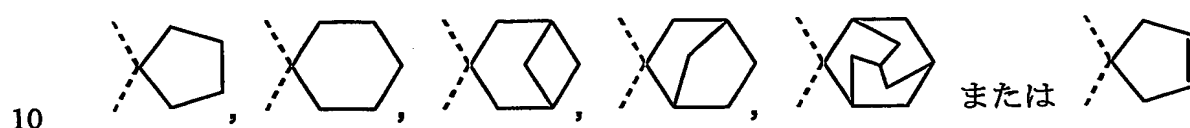
本明細書中、環Aで示される「置換基を有していてもよい5～8員の環状基」における「5～8員の環状基」としては、例えば、5～8員の炭素環および5～8員の複素環等が挙げられる。

25 5～8員の炭素環としては、例えば、一部または全部が飽和されたC 5～8の単環式炭素環アリール等が挙げられる。「一部または全部が飽和された

「C 5～8の単環式炭素環アリール」としては、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン等が挙げられる。

- 5 また、「一部または全部が飽和されたC 5～8の単環式炭素環アリール」には架橋した炭素環も含まれ、例えば、ビスクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アダマンタン等が挙げられる。

5～8員の炭素環として好ましくは、一部または全部が飽和されたC 5～6の単環式炭素環アリールであり、具体的には、例えば、



等が挙げられる。

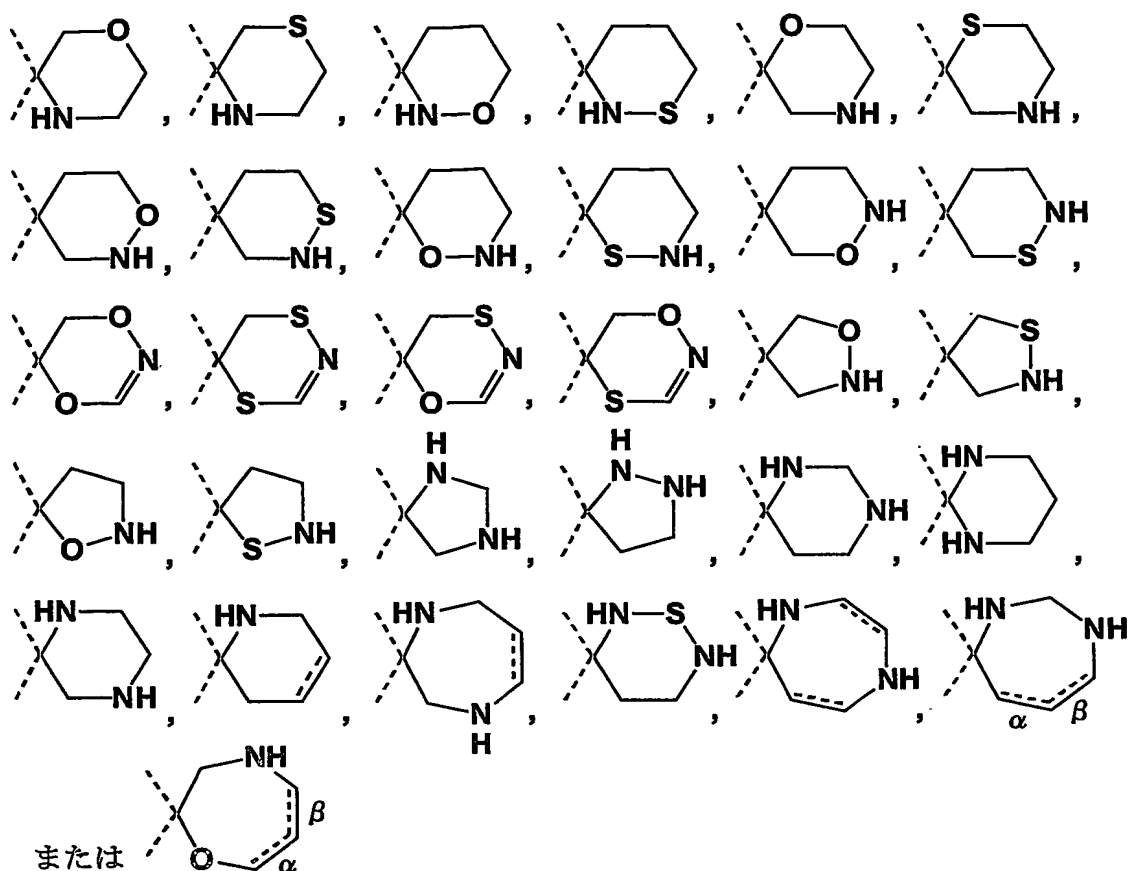
一方、5～8員の複素環としては、例えば、窒素原子を少なくとも1個含む「5～8員の含窒素複素環」と窒素原子を含まない「5～8員の非含窒素複素環」等が挙げられる。

- 15 「5～8員の含窒素複素環」としては、例えば、少なくとも1個の窒素原子を含み、所望によってさらに窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含んでもよい5～8員の単環式複素環アリールのうち、一部または全部が飽和されている複素環等が挙げられる。「少なくとも1個の窒素原子を含み、所望によってさらに窒素原子、
- 20 酸素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含んでもよい5～8員の単環式複素環アリールのうち、一部または全部飽和されている複素環」としては、例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒド

ロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペ  
ラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミ  
ジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジ  
ン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒ  
5 ドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒド  
ロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロ  
イソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、  
ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロ  
イソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒ  
10 ドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラ  
ヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テ  
トラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジア  
ジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキ  
サゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パ  
15 ーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジ  
アゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、  
ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、  
テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、  
テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チ  
20 オモルホリン、オキサジナン、チアジナン、ジオキサジン、オキサゼパン、  
テトラヒドロオキサゼピン等が挙げられる。

「5～8員の含窒素複素環」として好ましくは、1～2個の窒素原子を含  
み、さらに1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む5  
～7員の単環式複素環アリアルルのうち、一部または全部が飽和されたもので  
25 あり、具体的には、例えば、



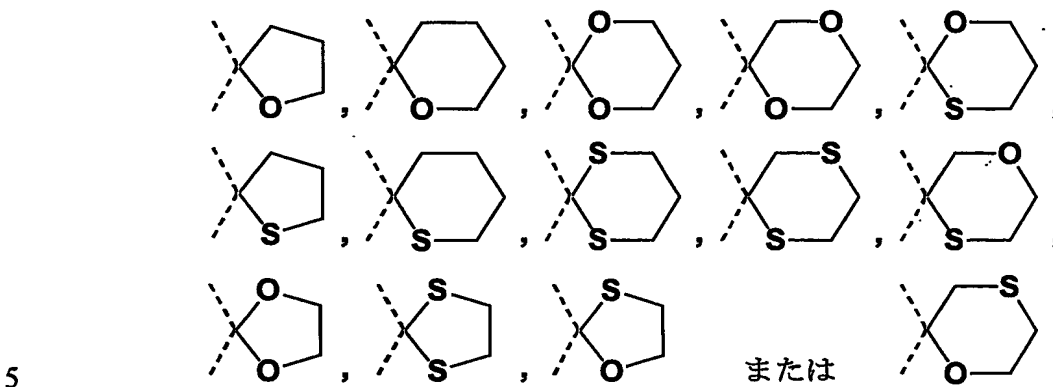


(ただし、 $\alpha$ および $\beta$ は同時に二重結合を表さない。)等が挙げられる。

- 一方、「5～8員の非含窒素複素環」としては、例えば、酸素原子および／または硫黄原子から選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～8員の単
- 5 環式複素環アリールのうち、一部または全部が飽和されている複素環等が挙げられる。「酸素原子および／または硫黄原子から選択される1～6個のヘテロ原子を含む5～8員の単環式複素環アリールのうち、一部または全部飽和されている複素環」としては、例えば、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラ
- 10 ヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、オキサチオラン等が挙げ

られる。

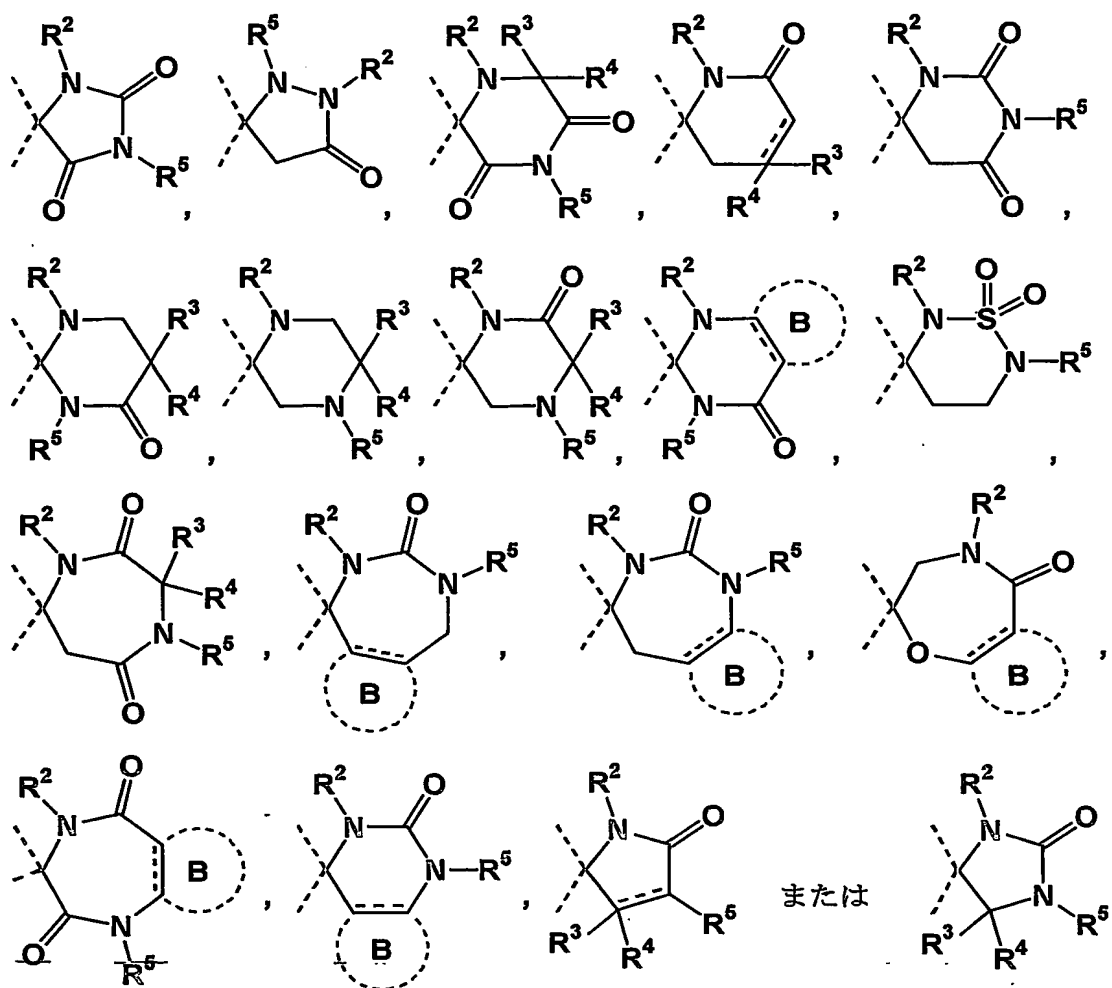
「5～8員の非含窒素複素環」として好ましくは、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子を含む5～6員の単環式複素環アリールのうち、一部または全部飽和されたものであり、具体的には、例えば、



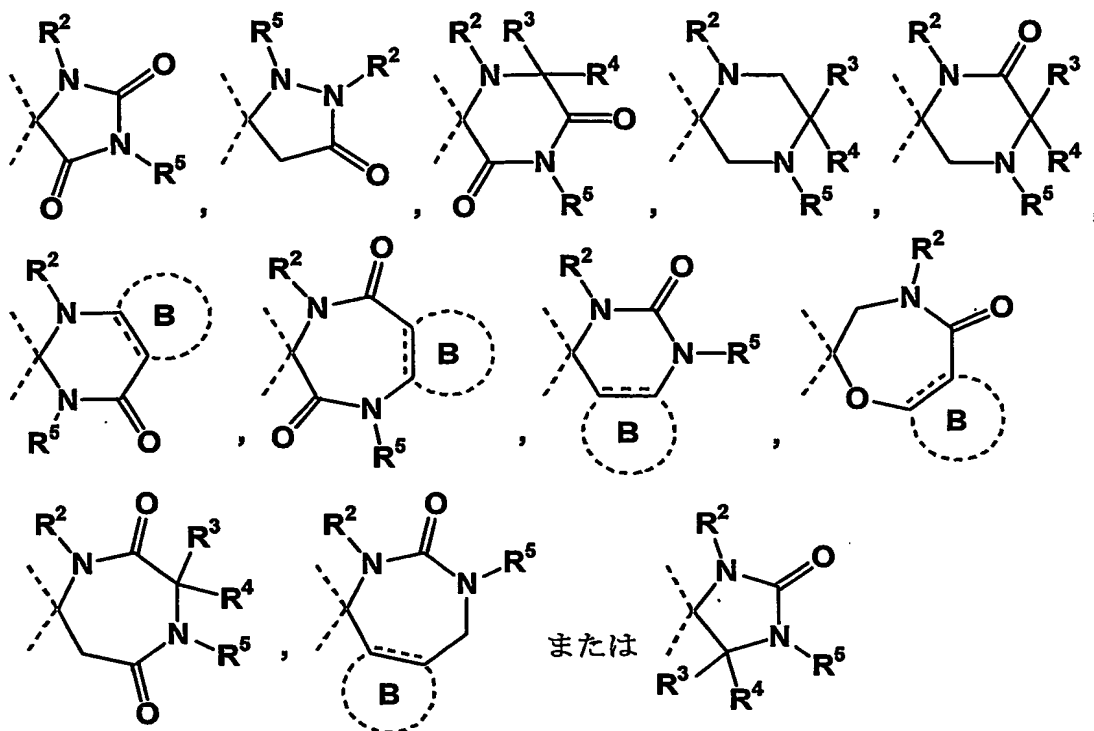
等が挙げられる。

環Aとして好ましくは、置換基を有していてもよい5～8員の複素環であり、より好ましくは置換基を有していてもよい5～8員の含窒素複素環であり、特に好ましくは置換基を有していてもよい5～7員の含窒素複素環である。

「置換基を有していてもよい5～7員の含窒素複素環」として好ましくは、置換基を有していてもよい、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペラジン、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、パーヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、環Bと縮合したテトラヒドロピリミジン、環Bと縮合したパーヒドロピリミジン、環Bと縮合したテトラヒドロジアゼピン、環Bと縮合したパーヒドロジアゼピン、チアジアジナン、オキサゼパン、テトラヒドロオキサゼピン、環Bと縮合したテトラヒドロオキサゼピンであり、より好ましくは、



[式中、全ての記号は後記と同じ意味を表わす。] であり、特に好ましくは、



[式中、全ての記号は後記と同じ意味を表わす。] である。

本発明において、環Aは環Bと縮合しないものがより好ましい。

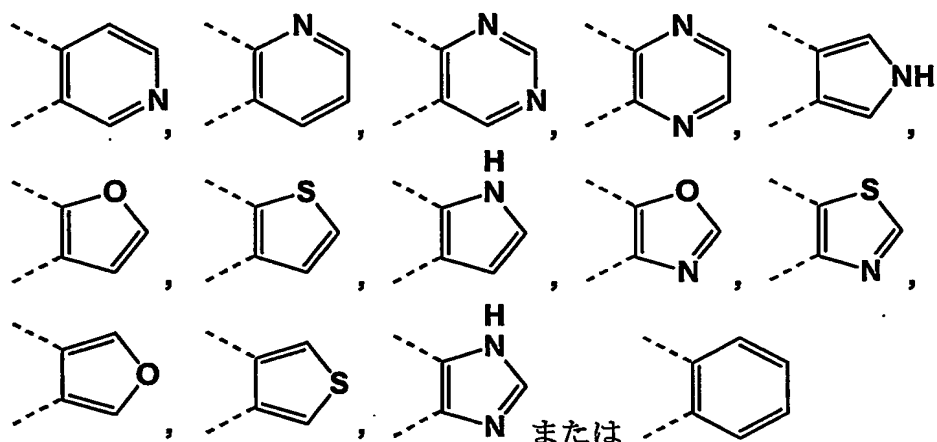
- 本明細書中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」は、前記「直鎖状または分枝状のC 1～8炭化水素基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」における「置換基」は、置換基であれば特に限定されない。この「置換基」としては、例えば、(a)前記第一群から選択される置換基、(b)前記第二群から選択される置換基または(c)置換基を有していてもよい環状基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～5個置換していてもよい。ここで、置換基としての「置換基を有していてもよい環状基」は、前記「置換基を有していてもよい環状基（環1）」と同じ意味を表わす。

- $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ で示される「置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基」の「脂肪族炭化水素基」として好ましくは、炭素数1～5の

脂肪族炭化水素基であり、より好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-ブチニル、2-ブチニル基であり、特に好ましくは、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基である。

- 5 本明細書中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ で示される、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基は、それぞれ前記第二群に挙げられた、 $-OR^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-CONR^{b1}R^{b2}$  [基中の記号は前記と同じ意味を表わす。]と同じ意味を表わす。
- 10 本明細書中、環Bは「置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環」を表わし、「3～8員の単環式炭素環または複素環」は、前記 $R^{i1}$ 、 $R^{i2}$ 、 $R^{j1}$ および $R^{j2}$ で示される「置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環」における「3～8員の単環式炭素環または複素環」と同じ意味を表わす。また、「置換基を有していてもよい3～8
- 15 員の単環式炭素環または複素環」における「置換基」は、前記 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表わす。

- 環Bで示される、「置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環」の「3～8員の単環式炭素環または複素環」として好ましくは、
- 20 5～6員の環状基であり、さらに好ましくは、



であり、特に好ましくは、ベンゼンである。

- 本明細書中、 $Q^1$ および $Q^2$ で示される、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基および置換基を有していてもよい環状基は、それぞれ前記 $R^2$ および $R^5$ で示される置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基および置換基を有していてもよい環状基と同じ意味を表わす。

- 10 本明細書中、 $R^{NA}$ 、 $R^{A1}$ 、 $R^{A2}$ および $R^{A2}$ で示される置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基および置換基を有していてもよい環状基は、それぞれ前記 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ で示される置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基および置換基を有していてもよい環状基と同じ意味を表わす。

- 本明細書中、 $Q^{A1}$ および $Q^{A2}$ で示される置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基および置換基を有していてもよい環状基は、それぞれ前記 $R^2$ および $R^5$ で示される置換基を有していてもよい

い脂肪族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基および置換基を有していてもよい環状基と同じ意味を表わす。

本明細書中、 $A^A$ で示される式中に記載された矢印は、 $N^A$ との結合可能な位置を示すものであり、そのいずれか一方が $N^A$ で示される窒素原子と直接結合することを意味する。

本発明において、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および環Aが表わすそれぞれの基はいずれも好ましい。特に実施例に記載されたものが好ましい。

本発明において、 $R^1$ 基として好ましくは、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基であり、より好ましくは、「置換基を有していてもよい環状基」を置換基として有していてもよい脂肪族炭化水素基である。ここで、「脂肪族炭化水素基」として好ましくは、例えば、炭素数1～10の脂肪族炭化水素基等であり、より好ましくは、例えば、炭素数1～6のアルキル基および炭素数2～6のアルケニル基等であり、特に好ましくは、例えば、炭素数1～6のアルキル基等である。とりわけ、炭素数1～4のアルキル基が好ましく、メチル基およびエチル基がより好ましい。また、「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」として好ましくは、例えば、3～10員の単環または二環式の環状基等であり、より好ましくは、例えば、C3～6シクロアルキル、C4～6シクロアルケニル、ベンゼン、ピラゾール、チアゾール、フラン、チオフェン、キノリン、ベンゾジオキサン、ジオキサインダン、ベンゾフラン、イミダゾール、イソチアゾール、ジヒドロピラゾール、ピリジン、テトラヒドロピラン、トリアゾール、ピロール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール等であり、特に好ましくは、例えば、ベンゼン、ピリジン等であり、とりわけ、ベンゼンが好ましい。「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として好ましくは、例えば、置換基を有していてもよいC1～6アルキル、シアノ基、ハロゲン

原子、置換基を有していてもよいベンゼン、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいジヒドロキシボリル基、 $-\text{NHCO}-$ （置換基を有していてもよいC1～4アルキル基）、 $-\text{O}-$ （置換基を有していてもよいC1～4アルキル）である。

- 5 本発明において、 $\text{R}^1$ 基として好ましい、より具体的な基としては、例えば、  
—（C1～6アルキル基）—（置換基を有していてもよいベンゼン）、—（C1～6アルキル基）—（置換基を有していてもよいピリジン）、—（C1～6アルキル基）—（置換基を有していてもよいピラゾール）、—（C1～6アルキル基）—（置換基を有していてもよいC4～6シクロアルキル）、—  
10 （C1～6アルキル基）—（置換基を有していてもよいC4～6シクロアルケニル）、—（C1～6アルキル基）—（置換基を有していてもよいチアゾール）、—（C1～6アルキル基）—（置換基を有していてもよいフラン）、—（C1～6アルキル基）—（置換基を有していてもよいチオフェン）、—（C1～6アルキル基）—（置換基を有していてもよいキノリン）、—（C1～6アルキル基）—（置換基を有していてもよいベンゾジオキサン）、—  
15 （C1～6アルキル基）—（置換基を有していてもよいジオキサインダン）、—（C1～6アルキル基）—（置換基を有していてもよいベンゾフラン）、—（C1～6アルキル基）—（置換基を有していてもよいイミダゾール）、—（C1～6アルキル基）—（置換基を有していてもよいイソチアゾール）、—  
20 （C1～6アルキル基）—（置換基を有していてもよいジヒドロピラゾール）等が挙げられ、より好ましくは、例えば、—（C1～4アルキル）—（C4～6シクロアルケニル）—（置換基を有していてもよいC1～6アルキル）、—（C1～4アルキル）—（キノリン）、—（C1～4アルキル）—（ジオキサインダン）、—（C1～4アルキル）—（シクロプロパン）、—（C1～4アルキル）—（チアゾール）、—（C1～4アルキル）—（チオフェン）、  
25 —（C1～4アルキル）—（ベンゼン）、—（C1～4アルキル）—（ピリ



ジン)、-(C1~4アルキル)-(フラン)、-(C1~4アルキル)-  
(ベンゾジオキサン)、-(C1~4アルキル)-(ベンゾフラン)、-(C  
1~4アルキル)-(シアノ基で置換されていてもよいベンゼン)、-(C  
1~4アルキル)-(ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン)-  
5 1~4アルキル)-(ベンゼン)-(置換基を有していてもよいC1~4ア  
ルキル)、-(C1~4アルキル)-(ベンゼン)-(置換基を有していて  
もよいC1~4アルコキシ)、-(C1~4アルキル)-(ベンゼン)-(置  
換基を有していてもよいベンゼン)、-(C1~4アルキル)-(ベンゼン)  
-(置換基を有してもよいアミノ基)、-(C1~4アルキル)-(ベンゼ  
10 ン)-(置換基を有してもよいジヒドロキシボリル基)、-(C1~4アル  
キル)-(ベンゼン)-NHCO-(置換基を有していてもよいC1~4ア  
ルキル基)、-(C1~4アルキル)-(ベンゼン)-O-(置換基を有し  
ていてもよいC1~4アルキル)-(置換基を有していてもよいベンゼン)、  
-(C1~4アルキル)-(ベンゼン)-(置換基を有していてもよいC1  
15 ~4アルキル)-(置換基を有していてもよいベンゼン)、-(C1~4ア  
ルキル)-(ベンゼン)-CO-(置換基を有していてもよいベンゼン)、  
-(C1~4アルキル)-(ベンゼン)-O-(置換基を有していてもよい  
C1~4アルキル)-(置換基を有してもよいアミノ基)、-(C1~4ア  
ルキル)-(ベンゼン)-O-(置換基を有していてもよいベンゼン)、-  
20 (C1~4アルキル)-(ピリジン)-O-(置換基を有していてもよいベ  
ンゼン)、-(C1~4アルキル)-(ベンゼン)-O-(置換基を有して  
いてもよいピリジン)、-(C1~4アルキル)-(ピリジン)-O-(置  
換基を有していてもよいピリジン)、-(C1~4アルキル)-(イミダゾ  
ール)-(置換基を有していてもよいベンゼン)、-(C1~4アルキル)  
25 -(置換基を有していてもよいジヒドロピラゾール)-(置換基を有してい  
てもよいベンゼン)、-(C1~4アルキル)-(置換基を有していてもよ

いピラゾール) - (置換基を有していてもよいベンゼン) 等が挙げられ、特に好ましくは、1, 3-チアゾール-2-イルメチル基、1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イルメチル基、2-(4-イソプロピル-ベンジル)-プロピル基、2, 4, 5, 6-トリメトキシベンジル基、2, 4-ジメトキシベンジル基、2, 6-ジメトキシベンジル基、2-フェニルイミダゾール-5-イルメチル基、2-フェニルエチル基、2-ベンジルオキシベンジル基、2-メトキシベンジル基、3-(フラン-2-イル)-2-プロペニル基、3, 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イルメチル基、3-シアノベンジル基、10 3-フェニルピラゾール-4-イルメチル基、3-フェニルプロピル基、3-フェノキシベンジル基、4-(3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピルオキシ)ベンジル基、4-(4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)シクロヘキシー-3-エン-1-イルメチル基、4-(4-メチルスルホニルアミノ)-フェノキシベンジル基、4-(N, N-ジメチルアミノ)ベンジル基、4-(ジヒドロキシボリル)ベンジル基、4-(メチルカルボニルアミノ)ベンジル基、4-クロロベンジル基、4-フェニルベンジル基、4-フェノキシベンジル基、4-フルオロベンジル基、6-メチル-2, 2-ジメチルシクロヘキシー-1-エン-1-イルエチル基、キノリン-2-イルメチル基、ジオキサインダン-4-イルメチル基、シクロプロパン-1-イルメチル基、20 チオフェン-2-イルメチル基、フラン-2-イルメチル基、ベンジル基、ベンゾジオキサネ-6-イルメチル基、ベンゾフラン-2-イルメチル基等が挙げられる。

また、本発明における好ましい $R^1$ としては、WO01/40227 号および WO02/74770 号において、好ましい $R^1$ として例示された基も挙げることができる。このような $R^1$ を有する一般式(I)で示される化合物のうち、より好ましくは、置換基を有していてもよい3~10員の単環または二環式の環状

- 基によって置換された炭素数1～6のアルキル基を $R^1$ として有する化合物等が挙げられる。特に好ましくは、置換基を有していてもよいベンゼン、置換基を有していてもよいシクロヘキサン、置換基を有していてもよいピリジン、置換基を有していてもよいシクロプロパン、置換基を有していてもよいチアゾール、置換基を有していてもよいチオフエン、置換基を有していてもよいフラン、置換基を有していてもよいイソキサゾール、置換基を有していてもよいオキサジアゾール、置換基を有していてもよいピロール、置換基を有していてもよいジヒドロベンゾジオキシン、置換基を有していてもよいピラゾールまたは置換基を有していてもよいイミダゾール等によって置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基を $R^1$ として有する化合物である。

また、本発明において、好ましい $R^1$ 基としては、以下の式



- (式中、ring1は前記「置換基を有していてもよい環状基(環1)」を表わし、ring2は前記「置換基を有していてもよい環状基(環2)」を表わし、 $Y^A$ は結合手、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{NR}^{f1}-$ 、 $-\text{CONR}^{f1}-$ 、 $-\text{NR}^{e1}\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CONR}^{f1}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONR}^{h1}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{e1}\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{e1}\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{e1}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{f1}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{f1}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}^{h1}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{e1}\text{SO}_2-$ または $-\text{NR}^{e1}\text{SO}_2\text{CH}_2-$ を表わし、 $R^{f1}$ 、 $R^{e1}$ 、 $R^{h1}$ および $R^{e1}$ はいずれも前記と同じ意味を表わす。)で示されるものも挙げることができる。ここで、 $Y^A$ として好ましくは、結合手、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 等が挙げられる。ring1およびring2として好ましくは、「5～10員の炭素環アリールまたは複

- 素環アリール」等が挙げられる。「5～10員の炭素環アリールまたは複素環アリール」として、より好ましくは、例えば、「5～6員の炭素環アリールまたは複素環アリール」等が挙げられ、特に好ましくは、例えば、ベンゼン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、
- 5    ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、チアジアゾール環等が挙げられる。前記したように、これらの環状基は置換基を有していてもよいが、特に、ring 2に、カルボキシ基、アミド基またはスルホンアミド基が置換したものが好ましい。
- 10    また、ring 1およびring 2の置換基としては、例えば、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルカノイルアミド基等が挙げられ、より好ましい置換基としては、例えば、脂肪族炭化水素基、アルコキシ基等が挙げられる。本発明においては、これらの組み合わせを有するR<sup>1</sup>基がより好ましい。
- 15    本発明において、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>として好ましくは、水素原子、置換基を有していてもよい4～6員の炭素環および置換基を有していてもよいC1～6の脂肪族炭化水素基であり、より好ましくは、水素原子、－（置換基を有していてもよいC1～6アルキル）、－（置換基を有していてもよいC2～6アルケニル）、－（置換基を有していてもよいC2～6アルキニル）、－（置換基を有していてもよいベンゼン）、－（C1～6アルキル）
- 20    －（置換基を有していてもよいC4～6シクロアルキル）、－（C1～6アルキル）－（置換基を有していてもよいベンゼン）、－（C1～6アルキル）－NHCOO－（置換基を有していてもよいC1～6アルキル）－（置換基を有していてもよいベンゼン）であり、特に好ましくは、水素原子、－（C1～6アルキル）、－（C2～6アルケニル）、－（C2～6アルキニル）、
- 25    －（C1～4アルキル）－COO－（C1～4アルキル）、－（C1～4ア

ルキル) - (C 4 ~ 6 シクロアルキル)、- (C 1 ~ 4 アルキル) - (ベンゼン)、- (C 1 ~ 6 アルキル) - NHCOO - (C 1 ~ 4 アルキル) - (ベンゼン) である。とりわけ、水素原子、プロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、シクロヘキシルメチル基、ベンジル基、フェニルエチル基が好ましい。

- 5 本発明においては、好ましい基、好ましい環として上に列挙した組み合わせを含む式 (I) の化合物が好ましい。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基等には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体 (E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体 (R、S 体、 $\alpha$ 、 $\beta$  体、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体 (D、L、d、l 体)、クロマトグラフ分離による極性体 (高極性体、低極性体)、平衡化合物、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、  
10 すべて本発明に含まれる。また、本発明においては、互変異性による異性体  
15 をも全て包含する。

本明細書中、一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式 (I) で示される化合物に変換される化合物をいう。一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグとしては、例えば、一般式 (I) で示される化合物がアミノ基を有する場合、その  
20 アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物 (例えば、一般式 (I) で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル  
25 化された化合物等) ; 一般式 (I) で示される化合物が水酸基を有する場合、その水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物 (例

例えば、一般式（I）で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；一般式（I）で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、一般式（I）で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチルー2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）；等が挙げられる。これらの化合物はそれ自体の公知の方法によって製造することができる。また、一般式（I）で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、一般式（I）で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163～198頁に記載されているような、生理的条件下で一般式（I）で示される化合物に変化するものであってもよい。さらに、一般式（I）で示される化合物は同位元素（例えば、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^3\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$ 等）等で標識されていてもよい。

#### [塩]

20 本発明において、一般式（I）で示される化合物の塩には薬理学的に許容されるもの全てが含まれる。薬理学的に許容される塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、例えば、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム、リチウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等）、有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、

5    ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチルーD-グルカミン等）の塩、酸付加物塩〔無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等）等〕が挙げられる。

10    本発明において、一般式（I）で示される化合物は、N-オキシドや四級アンモニウム塩であってもよい。一般式（I）で示される化合物のN-オキシドとは、一般式（I）で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表わす。また、本発明化合物のN-オキシドは、さらに上記のアルカリ（土類）金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩となってもよい。一般式（I）で示される化合物の四級アンモニウム塩とは、一般式（I）  
15    で示される化合物の窒素原子が、R<sup>0</sup>基（R<sup>0</sup>基は、C1～8アルキル基、フェニル基によって置換されたC1～8アルキル基を表わす。）によって四級化されたものを表わす。また、本発明化合物の四級アンモニウム塩は、さらに上記のアルカリ（土類）金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩、N-オキシド体となってもよい。

20    一般式（I）で示される化合物の適当な溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系溶媒（エタノール等）等の溶媒和物が挙げられる。溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。また、本発明化合物の溶媒和物には、上記本発明化合物のアルカリ（土類）金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩、N-オキシド体、四級アンモニウム塩の溶媒和物も含  
25    まれる。

本発明化合物は、公知の方法で上記の塩、上記のN-オキシド体、上記の

四級アンモニウム塩、上記の溶媒和物に変換することができる。

[本発明化合物の製造方法]

- 一般式 (I) で示される本発明化合物は、以下に示す (A) ~ (H)、(J) および (K) の方法、これらに準ずる方法、または実施例に記載した方法によって製造することができる。また、一般式 (I) で示される本発明化合物は、WO01/40227 号に記載の方法と同様の方法、WO02/74770 号に記載の方法と同様の方法、公知の方法、またはこれらの方法を適宜改良した方法によっても製造することができる。なお、以下の各製造法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した一般式 (I) の塩として記載したものが用いられる。

(A) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、 $R^1$  が水素原子を表わさない化合物、すなわち一般式 (I-1)



- (式中、 $R^{1-1}$  は  $R^1$  と同じ意味を表わす。ただし  $R^{1-1}$  は水素原子を表わさないものとし、 $N^1$  は窒素原子を表わす。)

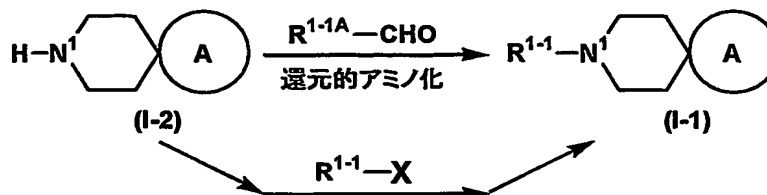
で示される化合物は、例えば、一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、 $R^1$  が水素原子を表わす化合物、すなわち一般式 (I-2)



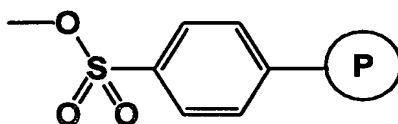
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

- で示される化合物を用いて以下の反応工程式 (I) に記載の方法によって製造することができる。また、この反応以外にも WO02/74770 号に詳述された方法、公知の方法、またはこれらの方法を適宜改良した方法によって製造することができる。



**反応工程式(I)**

- 反応工程式 (I) 中、 $R^{1-1A}$ は置換基を有していてもよいC1～17の脂肪族炭化水素基を表わし、Xは脱離基（例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、p-トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、



- 基（基中、**(P)** はポリスチレン樹脂（例えば、1～10%ジビニルベンゼン共重合体等）を表わす。）等）を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。
- 10 一般式 (I-1) で示される化合物のうち、 $R^{1-1}$ が置換基を有していてもよいC1～18の脂肪族炭化水素基であり、かつ $R^{1-1}$ が $N^1$ 原子と結合する場合—CH<sub>2</sub>—を介して結合する化合物は、一般式 (I-2) で示される化合物と、一般式 (A-1)



- 15 (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)
- で示される化合物とを還元的アミノ化反応に付すことにより製造することができる。

この還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、ジクロロエタン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、酢酸および

これらの混合物等) 中、還元剤 (例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等) の存在下、0～40℃の温度で行なわれる。

また、この還元的アミノ化反応は、R<sup>1</sup>基中の窒素原子がN-オキシドを表わす化合物においても行なうことができる。

また、一般式 (I-1) で示される化合物は、一般式 (I-2) で示される化合物と、一般式 (A-2)



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

10 で示される化合物とを反応に付すことによっても製造することができる。

この一般式 (A-2) で示される化合物との反応は公知であり、例えば、

- 1) R<sup>1-1</sup>が脂肪族炭化水素基であれば、アルキル化反応、
- 2) R<sup>1-1</sup>がカルボニルを含有する基であれば、アミド化反応、
- 3) R<sup>1-1</sup>がスルホン基を含有する基であれば、スルホンアミド化反応

15 等に付すことにより、製造することができる。

また、上記以外にも、例えば、Richard C. Larock 著「Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition」John Wiley & Sons Inc, 1999 に記載された方法によって、窒素原子と R<sup>1-1</sup>基の結合形成反応を行なうことができる。

20 当業者には容易に理解できることではあるが、それぞれの R<sup>1-1</sup>基によって反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

1) アルキル化反応は公知であり、例えば、アミンを有機溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、例えば、ジクロロメ  
25 タン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、例えば、ヘキサン、ヘプタ

- ン、シクロヘキサン等の飽和炭化水素類、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えば、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、例えば、アセトニトリル等のニトリル類、例えば、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド等の酸アミド類、例えば、酢酸エチル等のエステル類等が用いられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種またはそれ以上の多種類を適当な割合、例えば、1 : 1 ~ 1 : 10の割合で混合して用いてもよい。) 中、塩基 (例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物、例えば、ブチリチウム、sec-ブチリチウム、tert-ブチリチウム等のアルキルリチウム類、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等のアルカリ金属のアルコキサイド、例えば、金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属等の無機塩基、例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類、例えば、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、ルチジン、コリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等の芳香族アミン類、DBU (1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデセン-7) 等の有機塩基、例えば、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシルアジド、ポタシウムヘキサメチルジシルアジド、ソディウムヘキサメチルジシルアジド等の金属アミド等)、脱離基を有する化合物を加え、-78 ~ 100℃で反応させることにより行われる。

2) アミド化反応は公知であり、例えば

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

25 これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒 (例え

- ば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えば、ジメチルホルムアミド等の酸アミド類等が用いられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種またはそれ以上の多種類を
- 5 適当な割合、例えば、1 : 1 ~ 1 : 10 の割合で混合して用いてもよい。）
- 中または無溶媒で、酸ハライド化剤（例えば、オキザリルクロライド、チオニルクロライド、五塩化リン、三塩化リン等）と  $-20^{\circ}\text{C}$  ~ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類、例えば、N,
- 10 N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-（ジメチルアミノ）ピリジン等の芳香族アミン類等）の存在下、アミンと  $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$  で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒（例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等が用いられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種またはそれ以上の多種類を
- 15 適当な割合、例えば、1 : 1 ~ 1 : 10 の割合で混合して用いてもよい。）
- 中、アルカリ水溶液（例えば、重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）を用いて、アミンと  $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$  で反応させることにより行なうこともできる。

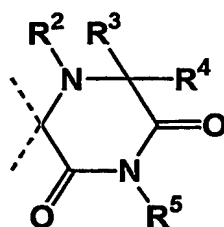
- （2）混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、例えば、
- 20 ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えば、ジメチルホルムアミド等の酸アミド類が用いられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種またはそれ以上の多種類を適当な割合、例えば、1 : 1 ~ 1 : 10 の割合で混合して用いてもよい。）
- 中または無溶媒で、塩基（例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチル
- 25 アニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハライド（例えば、ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メ

シルクロライド等)、または酸誘導体(例えば、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等)と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒(例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えば、ジメチルホルムアミド等の酸アミド類等が用いられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種またはそれ以上の多種類を適当な割合、例えば、1:1～1:10の割合で混合して用いてもよい。)中、アミンと0～40℃で反応させることにより行なわれる。

- (3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えば、ジメチルホルムアミド等の酸アミド類等が用いられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応じて二種またはそれ以上の多種類を適当な割合、例えば、1:1～1:10の割合で混合して用いてもよい。)中、
- 10 または無溶媒で、塩基(例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類、例えば、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等の芳香族アミン類等)の存在下または非存在下、縮合剤(例えば、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA)等)を用い、1-ヒドロキシベンズotリアゾール(HOBt)を用いるか用い
- 20 いで、アミンと0～40℃で反応させることにより行なわれる。
- 25 これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

- 3) スルホンアミド化反応は公知であり、例えば、スルホン酸を有機溶媒  
 (例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、例え  
 ば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類等  
 が用いられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応  
 じて二種またはそれ以上の多種類を適当な割合、例えば、1 : 1 ~ 1 : 10  
 の割合で混合して用いてもよい。) 中または無溶媒で、酸ハライド (例えば、  
 オキサリルクロライド、チオニルクロライド、五塩化リン、三塩化リン等)  
 と  $-20^{\circ}\text{C}$  ~ 還流温度で反応させ、得られたスルホニルハライドを塩基 (例  
 えば、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン  
 等のアルキルアミン類、例えば、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-  
 (ジメチルアミノ) ピリジン等の芳香族アミン類等) の存在下、有機溶媒  
 (例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、例え  
 ば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類等  
 が用いられる。これらの溶媒は単独で用いることもできるし、また必要に応  
 じて二種またはそれ以上の多種類を適当な割合、例えば、1 : 1 ~ 1 : 10  
 の割合で混合して用いてもよい。) 中、アミンと  $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$  で反応させるこ  
 とにより行なわれる。

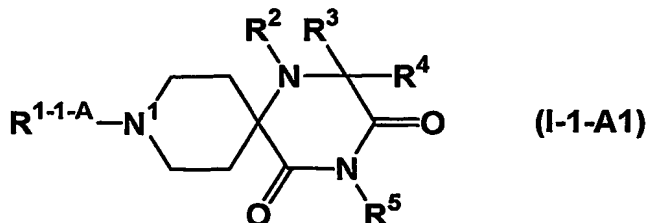
(B) 一般式 (I-1) で示される本発明化合物のうち、 $\text{R}^{1-1}$  がアミノ保  
 護基を表わし、かつ環 A が、



20

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、すなわち一般式 (I-1-A1)



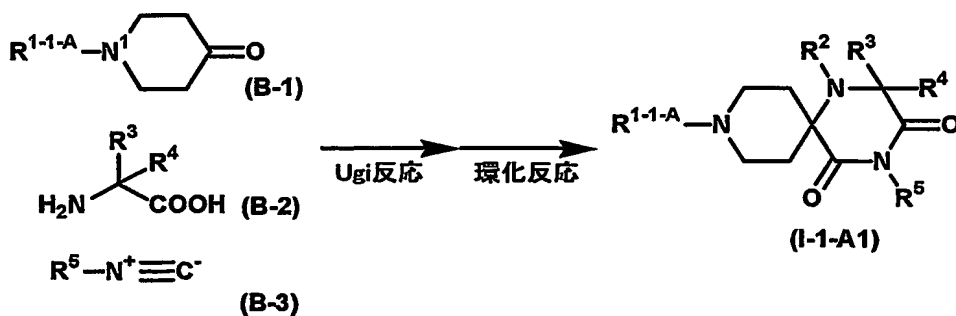
(式中、 $R^{1-1-A}$ はアミノ保護基を表わし、他の全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、以下の反応工程式 (II) に記載の方法によって製造することができる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基等が挙げられる。

アミノ基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene ら、Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley-Interscience, New York, 1999 に記載されたものが用いられる。

### 反応工程式 (II)



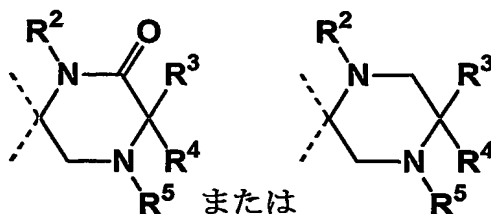
反応工程式 (II) 中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。

Ugi 反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、メタノール等）中、 $0 \sim 80^{\circ}\text{C}$ の温度で行なわれる。

また、環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、ジクロロエタ

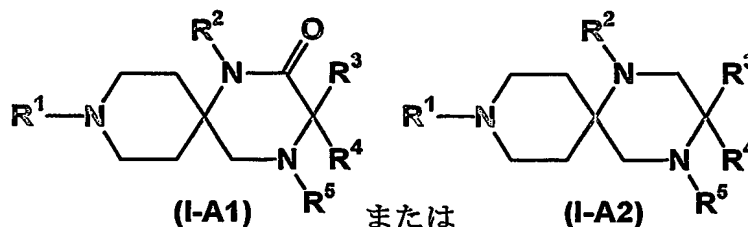
ン、トルエン、酢酸エチルおよびこれらの混合物等) 中、三級アミン (例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等) または酸 (例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸等) を用いて、または用いなくて 60~120℃に加熱することにより行なわれる。

- 5 (C) 一般式 (I) で示される化合物のうち、環 A が



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、すなわち一般式 (I-A1)、(I-A2)



- 10 (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

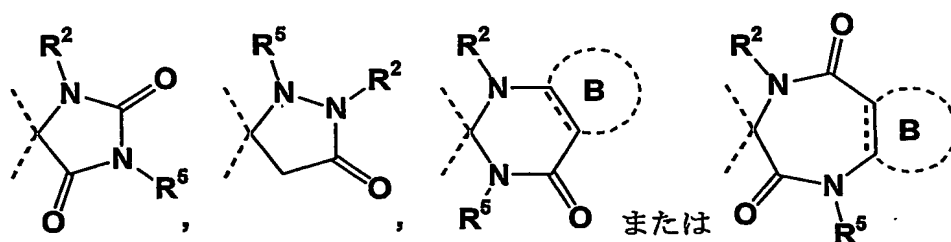
で示される化合物は、WO02/74770 号に記載の方法によって製造した化合物を用いて、還元反応を行なうことによって製造することができる。

- この還元反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (例えば、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、トルエン、テトラヒドロフランおよびこれらの混合物等) 中、酸 (例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、三フッ化ホウ素エチルエーテル錯体等) の存在下または非存在下、還元剤 (例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、ボラン、ボラン-テトラヒドロフラン錯体等) を用いて、-78~40℃の温度で行なわれる。

(D) 一般式 (I-1) で示される本発明化合物のうち、R<sup>1-1</sup>がアミノ保

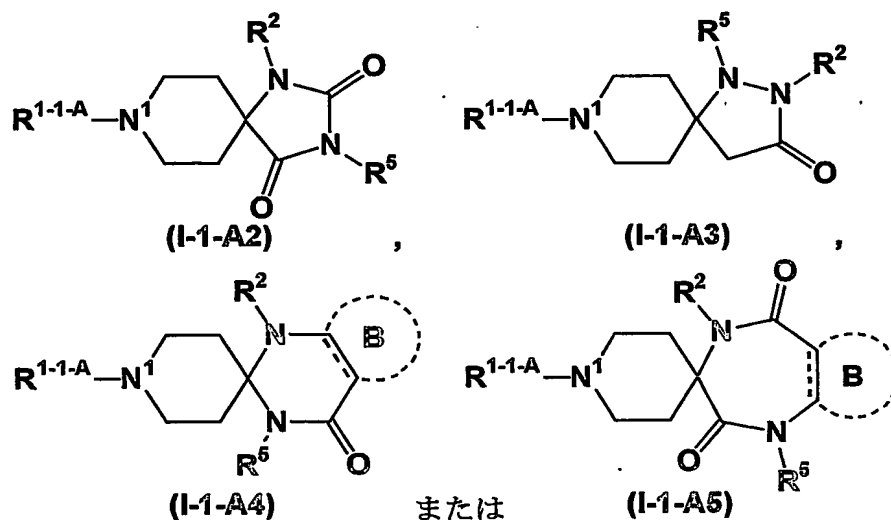


護基を表わし、かつ環Aが、



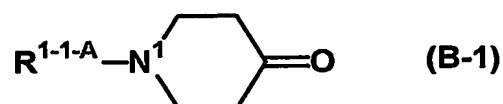
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、すなわち一般式 (I-1-A2) ~ (I-1-A5)



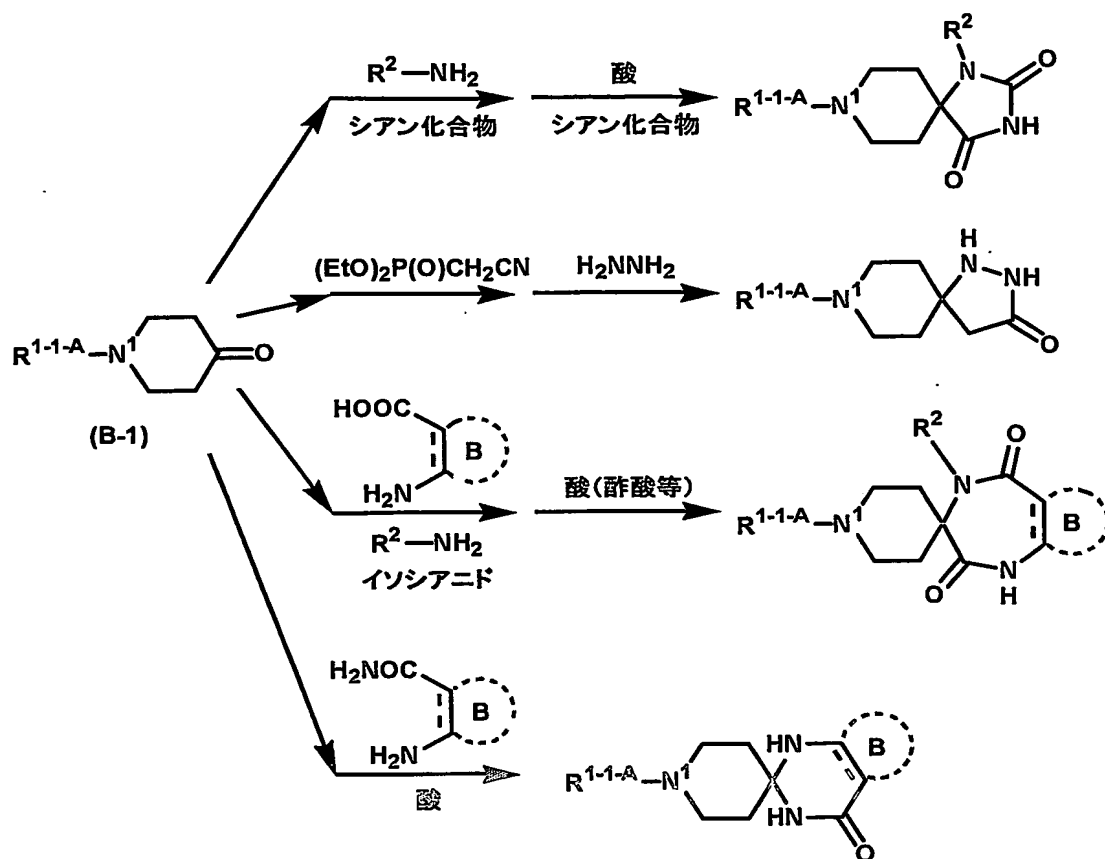
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (B-1)



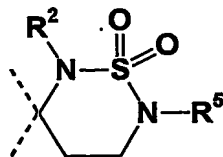
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

- 10      で示される化合物を以下の反応工程式 (III) に例示したA環形成反応に付すか、および／または公知の方法を適宜改良した方法に付すことにより製造することができる。

**反応工程式(III)**

反応工程式 (III) 中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。

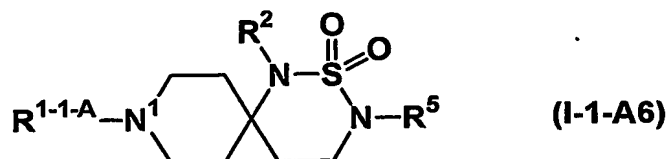
(E) 一般式 (I-1) で示される本発明化合物のうち、 $\text{R}^{1-1}$ がアミノ保護基を表わし、かつ環Aが、



5

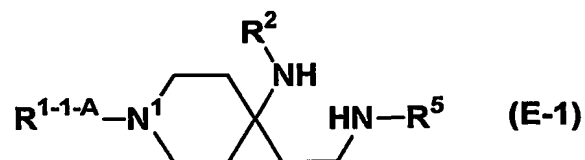
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、すなわち一般式 (I-1-A6)



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (E-1)



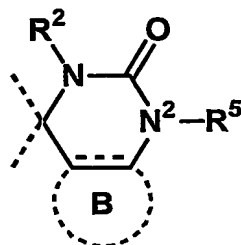
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

- 5 で示される化合物を環化反応に付すことにより製造することができる。

この環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン等）中または無溶媒で、塩基（例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下または非存在下、例えば、塩化スルフルル、フッ化スルフルル等を用いて、 $-20^{\circ}\text{C}$ ～還流温度で反応させることによって製造することができる。

10

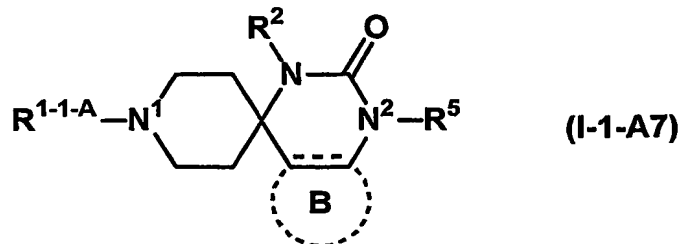
(F) 一般式 (I-1) で示される本発明化合物のうち、 $R^{1-1}$ がアミノ保護基を表わし、かつ環Aが、



15

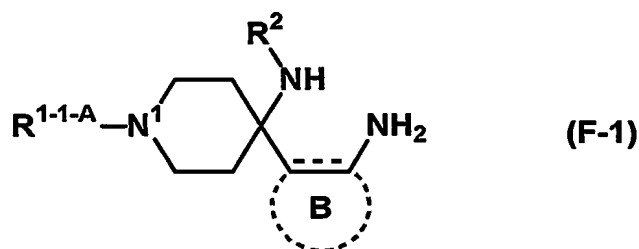
(式中、 $N^2$ は窒素原子を表わし、他の全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、すなわち一般式 (I-1-A7)



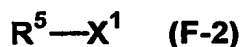
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (F-1)



5 (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

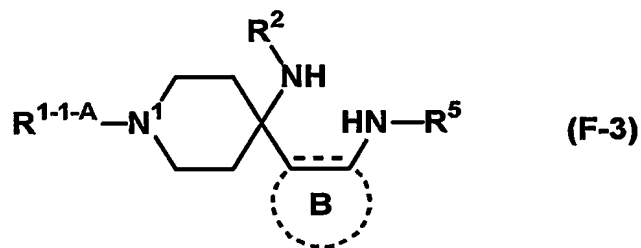
で示される化合物を、環化反応に付し、さらに一般式 (F-2)



(式中、 $X^1$ は、脱離基(例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、p-トルエンスルホンイルオキシ基、メタンスルホンイルオキシ基、トリフルオロメタンスルホンイルオキシ基等)を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

10

で示される化合物との反応に付すか、一般式 (F-3)



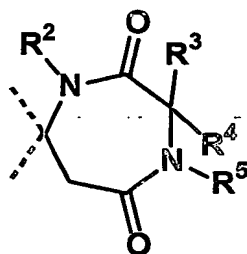
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を環化反応に付すことにより製造することができる。

この環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン等）中または無溶媒で、塩基（例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、例えば、ホスゲン化合物（ホスゲン、トリホスゲン（ビス（トリクロロメチル）カーボネート）等）やイミダゾール化合物（例えば、CDI（カルボニルジイミダゾール）等）等を用いて、 $-20^{\circ}\text{C}$ ～還流温度で反応させることによって製造することができる。

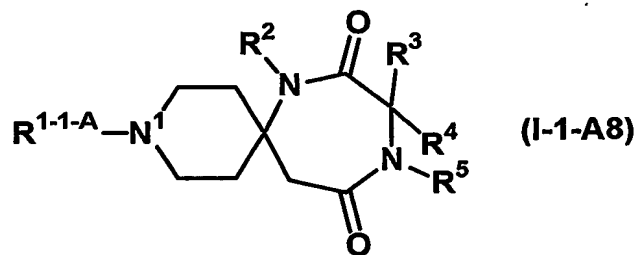
この一般式（F-2）で示される化合物との反応は公知であり、例えば、前記（A）に記載のアルキル化反応、アミド化反応、スルホンアミド化反応と同様に行われる。

（G）一般式（I-1）で示される本発明化合物のうち、 $\text{R}^{1-1}$ がアミノ保護基を表わし、かつ環Aが、



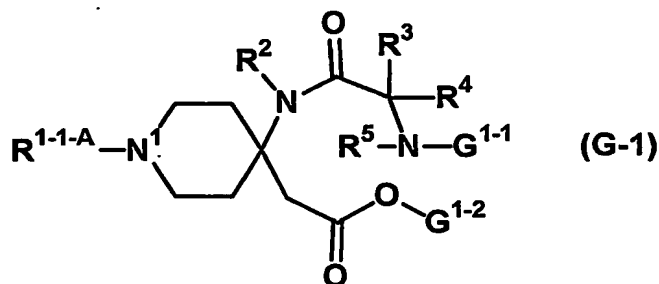
（式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。）

で示される化合物、すなわち一般式（I-1-A8）



（式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。）

で示される化合物は、一般式 (G-1)



(式中、 $G^{1-1}$ はアミノ保護基(前記(B)に記載のアミノ保護基と同じ意味を表わす。)を表わし、 $G^{1-2}$ はアルキル基を表わし、他の全ての記号は前記  
5 と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を、アミノ基の脱保護反応に付し、さらに環化反応に付す  
ことにより製造することができる。

このアミノ基の脱保護反応は公知であり、例えば、

- (1) アルカリ加水分解による脱保護反応、
- 10 (2) 酸性条件下での脱保護反応、
- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) 金属錯体を用いる脱保護反応等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) アルカリ加水分解による脱保護反応(例えば、トリフルオロアセチル  
15 基等)は、例えば、有機溶媒(例えば、メタノール、テトラヒドロフラン、  
ジオキサン等)中、アルカリ金属の水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、  
水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(例え  
ば、水酸化バリウム、水酸化カルシウム等)または炭酸塩(例えば、炭酸ナ  
トリウム、炭酸カリウム等)あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を  
20 用いて、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で行なわれる。

(2) 酸条件下での脱保護反応(例えば、*t*-ブトキシカルボニル基等)は、  
例えば、有機溶媒(例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、

酢酸エチル、アニソール等) 中、有機酸 (例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等)、または無機酸 (例えば、塩酸、硫酸等) もしくはこれらの混合物 (例えば、臭化水素/酢酸等) 中、0～100℃の温度で行なわれる。

- 5 (3) 加水素分解による脱保護反応 (例えば、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基等) は、例えば、溶媒 (例えば、エーテル系 (例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系 (例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン系 (例えば、ベンゼン、トルエン等)、ケトン系 (例えば、アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系 (例えば、アセトニトリル等)、アミド系 (例えば、ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等) 中、触媒 (例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等) の存在下、  
10 常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

- (4) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒 (例えば、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等) 中、トラップ試薬 (例えば、水素化トリブチルスズ、ジメドン等) および/または有機酸 (酢酸等) の存在下、金属錯体 (例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0) 錯体等) を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

当業者には容易に理解できることではあるが、 $G^{1-1}$ 基と $R^{1-1-A}$ 基のアミノ保護基を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

- また、この環化反応は公知であり、例えば、加水分解後にアミド化反応を行なうか、または単に加熱することによっても行なうことができる。

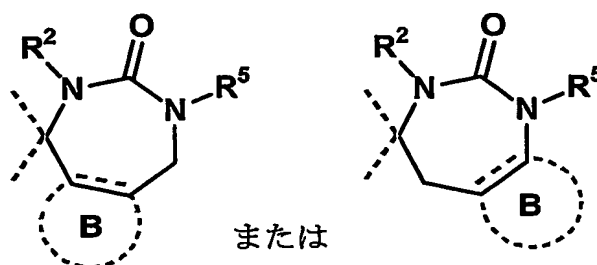
この加水分解は公知であり、例えば、有機溶媒 (例えば、メタノール、テ

トラヒドロフラン、ジオキサン等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (例えば、水酸化バリウム、水酸化カルシウム等) または炭酸塩 (例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等) あるいはその水溶液もしくは  
 5 はこれらの混合物を用いて、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$  の温度で行なわれる。

また、このアミド化反応は公知であり、例えば、前記 (A) に記載のアミド化反応と同様に行われる。

また、加熱による環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トル  
 10 エン、キシレン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、1, 2-ジメトキシエタン、ジメチルアセトアミド等) 中、または無溶媒で、塩基 (例えば、無機塩基 (例えば、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等)、有機塩基 (例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピ  
 15 リジン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等)、アルコキシド (例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等) 等の存在下または非存在下、室温～還流温度 (無溶媒の場合は室温～ $150^{\circ}\text{C}$ ) で反応させることにより行われる。

(H) 一般式 (I-1) で示される本発明化合物のうち、 $R^{1-1}$  がアミノ保護基を表わし、かつ環 A が、

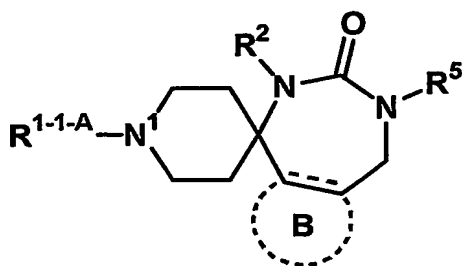


20

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

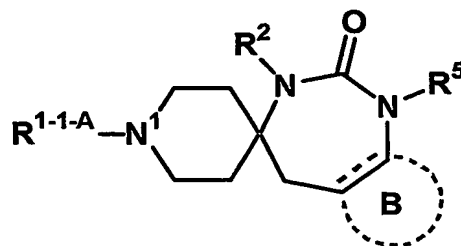
で示される化合物、すなわち一般式 (I-1-A9)、(I-1-A10)





(I-1-A9)

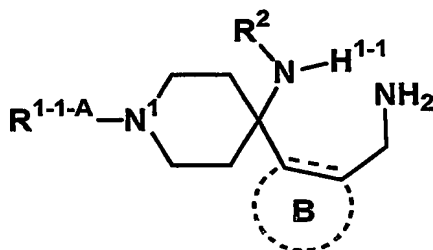
または



(I-1-A10)

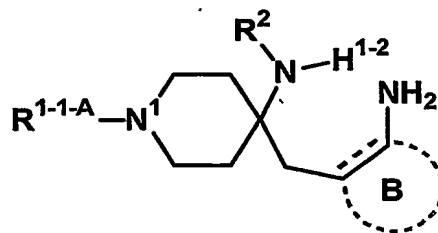
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (H-1)、一般式 (H-2)



(H-1)

または

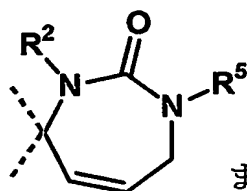


(H-2)

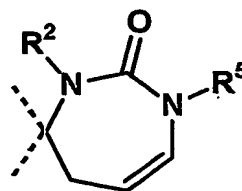
- 5 (式中、H<sup>1-1</sup>、H<sup>1-2</sup>はアミノ保護基(前記(B)に記載のアミノ保護基と同じ意味を表わす。))を表わし、他の全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を、前記(B)に記載の方法と同様のアミノ基の脱保護反応に付し、さらに前記(F)に記載の方法と同様の環化反応に付すことにより製造することができる。

- 10 また、一般式 (I-1-A9)、(I-1-A10) で示される本発明化合物のうち、環Aが、



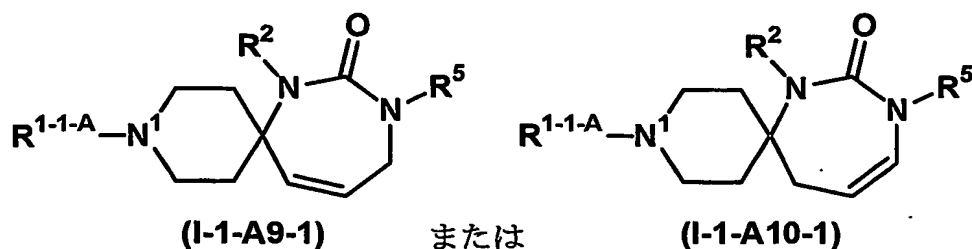
または



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

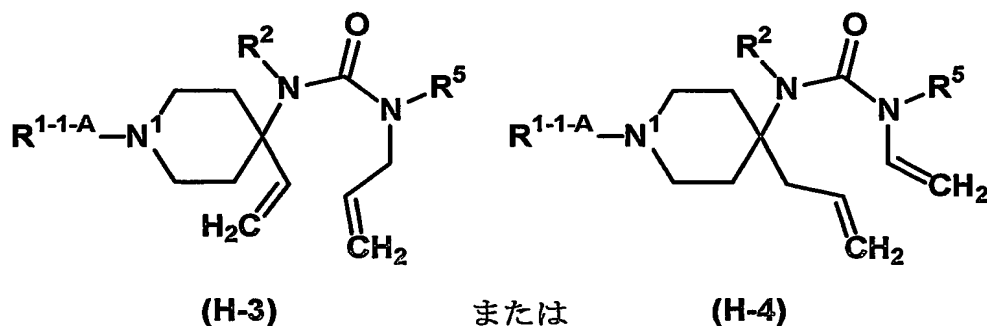
で示される化合物、すなわち一般式 (I-1-A9-1)、(I-1-A1

0-1)



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (H-3)、一般式 (H-4)

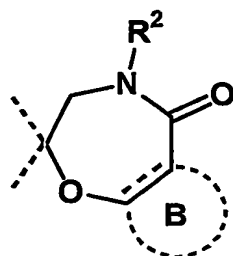


(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を、環化反応 (メタセシス) に付することによっても製造することができる。

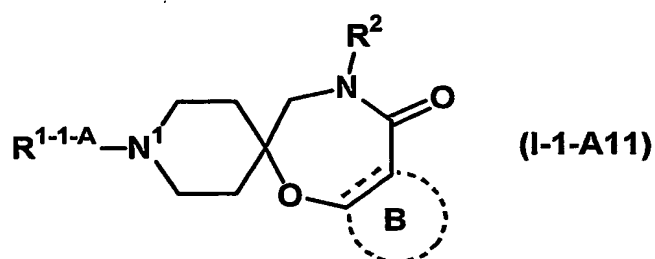
この環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (例えば、ジクロロメタン、  
10 トルエンおよびこれらの混合物等) 中、Grubbs' 触媒 (例えば、ベン  
ジリデン [1, 3-ビス (メシチレン) -2-イミダゾリジニリデン] トリ  
シクロヘキシルホスフィン ルテニウム (IV) ジクロリド等) の存在下、  
室温~100℃で反応させることにより行われる。

(J) 一般式 (I-1) で示される本発明化合物のうち、R<sup>1-1</sup>がアミノ保護  
15 基を表わし、かつ環Aが、



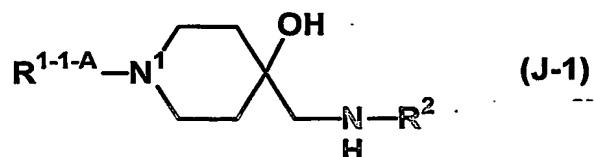
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、すなわち一般式 (I-1-A11)



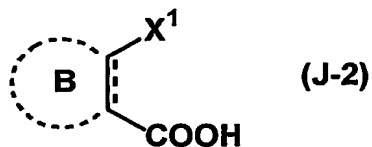
5 (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (J-1)



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と、一般式 (J-2)



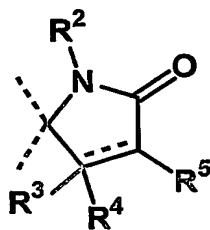
10

(式中、X¹はハロゲン原子 (例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等) 等を表わし、他の全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を前記 (A) に記載の方法と同様のアミド化反応に付し、さらに環化反応に付すことにより製造することができる。

この環化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、N, N-ジメチルホルムアミドおよびこれらの混合物等）中、塩基（例えば、リチウムジイソプロピルアミン（必要に応じてアミン（例えば、N, N, N', N'', N''-ペンタメチルジエチレントリアミン、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン等）存在下で行なわれる。））、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等）存在下、 $-78 \sim 200^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

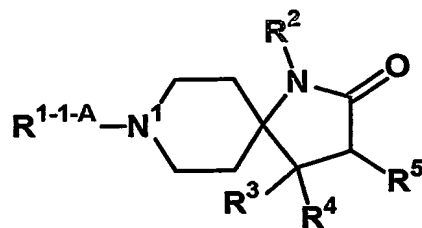
(K) 一般式 (I-1) で示される本発明化合物のうち、 $R^{1-1}$ がアミノ保護基を表わし、かつ環Aが、



10

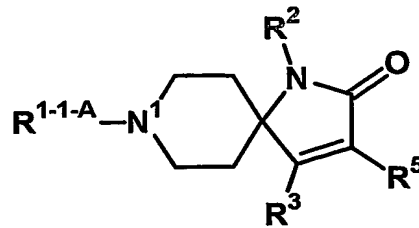
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物、すなわち一般式 (I-1-A12)、(I-1-A13)



(I-1-A12)

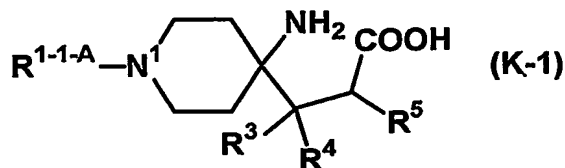
または



(I-1-A13)

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

15 で示される化合物は、一般式 (K-1)



(K-1)

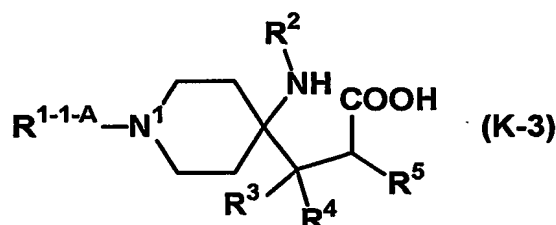
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を環化反応に付し、さらに一般式 (K-2)



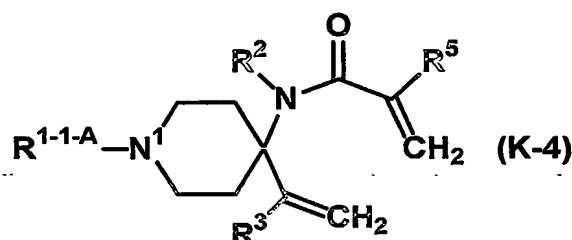
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

5 で示される化合物と反応に付すか、一般式 (K-3)



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を環化反応に付すか、または一般式 (K-4)



10 (式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を環化反応 (メタセシス) に付すことによって製造することができる。

一般式 (K-1)、(K-3) で示される化合物の環化反応は公知であり、例えば、前記 (A) に記載の方法と同様のアミド化反応に付すことで行なわ

15 れる。

また、この一般式 (K-2) で示される化合物との反応は公知であり、例えば、前記 (A) に記載のアルキル化反応、アミド化反応、スルホンアミド化反応と同様に行なわれる。

一般式 (K-4) で示される化合物の環化反応は公知であり、例えば、前記 (H) に記載の方法と同様の環化反応に付すことで行なわれる。

一般式 (I-2) で示される本発明化合物は、前記した (B)、(D)、(E)、(F)、(G)、(H)、(J) および (K) の反応によって得られた化合物を前記のアミノ保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

反応工程式 (II) および (III) において出発原料として用いる一般式 (B-1) で示される化合物は、公知であるか、あるいは公知の方法によって容易に製造することができる。また、前記 (E) ~ (H)、(J) および (K) において出発原料として用いる一般式 (E-1)、(F-1)、(F-3)、(G-1)、(H-1)、(H-2)、(H-3)、(H-4)、(J-1)、(J-2)、(K-1)、(K-3) および (K-4) で示される化合物は、公知であるか、あるいは一般式 (B-1) で示される化合物を原料として、公知の方法を組み合わせることによって容易に製造することができる。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかのように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

#### [本発明化合物の薬理活性]

実施例記載以外の薬理試験として、例えば、以下に示す方法がある。以下に示す方法により本発明化合物のケモカイン受容体拮抗作用を証明すること

ができる。

H I VがCD 4陽性細胞上の受容体であるC X C R 4、あるいはC C R 5に結合することを阻害する化合物のスクリーニングをするためには、H I Vウイルスを用いたアッセイ系で行なうことがより直接的な手法である。しかし、H I Vウイルスを大量スクリーニングに使用することは、その取り扱いの難しさから実用的ではない。一方、マクロファージ指向性（R 5）H I V-1とR A N T E S、M I P-1  $\alpha$ 、M I P-1  $\beta$ が共にC C R 5に結合することから、H I V側とR A N T E S、M I P-1  $\alpha$ 、M I P-1  $\beta$ 側双方のC C R 5結合部位、並びにC C R 5側のR A N T E S、M I P-1  $\alpha$ 、M I P-1  $\beta$ およびH I V結合部位には、何らかの共通する特徴があるものと予測し得る。したがって、既存の抗A I D S薬（逆転写阻害剤やプロテアーゼ阻害）と異なる作用機序であるH I Vウイルスの細胞への吸着を阻害する化合物を発見するため、H I Vの代わりにC C R 5の内因性リガンドであるR A N T E S、M I P-1  $\alpha$ 、M I P-1  $\beta$ を用いたアッセイ系が利用可能である。

具体的には、R A N T E SとC C R 5の結合を阻害する化合物をスクリーニングする系として、例えば、C C R 5はG蛋白共役7回膜貫通型受容体であることから、R A N T E SがC C R 5を介して誘導するカルシウム（C a）イオンの、一過性上昇に対する効果を測定する系が実施可能である。T細胞指向性（X 4）H I Vと、S D F-1が共にC X C R 4に結合することから、同様な考え方が可能である。

#### 〔毒性〕

本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると判断できる。

#### 25 〔医薬品への適用〕

ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、一般式（I）で示される本発明化

- 合物は、CCR5拮抗作用を有するので、例えば、各種炎症、自己免疫疾患、アレルギー疾患等の免疫疾患、またはHIV感染の予防および／または治療に有用である。具体的には、例えば、喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸炎等、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症、ヒト免疫不全ウイルス感染（後天性免疫不全症候群等）、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症、虚血再灌流傷害、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移、動脈硬化等の予防および／または治療に有用である。
- 5 一般式（I）で示される本発明化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを前記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。
- 10 一般式（I）で示される本発明化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグは、安全で低毒性であるので、例えば、ヒトや哺乳動物（例えば、ラット、マウス、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サル等）に対して投与することができる。
- 15 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。
- 20 もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場
- 25



合もある。

本発明化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤、および非経口投与のための注射剤、外用剤、

5 坐剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質は  
10 そのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常  
15 法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

20 経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤  
25 等を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、すべての注射剤を含み、点滴剤をも

包含する。例えば、筋肉への注射剤、皮下への注射剤、皮内への注射剤、動脈内への注射剤、静脈内への注射剤、腹腔内への注射剤、脊髄腔への注射剤、静脈内への点滴剤等を含む。

- 非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば、凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

- 非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

- スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば、米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

- 本発明の一般式（I）で示される化合物、その塩、その N-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグは、他の薬剤、例えば、HIV 感染の予防および／または治療剤（特に、AIDS の予防および／または治療剤）と組み合わせて用いてもよい。この場合、こ

これらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容されうる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、溶解補助剤、希釈剤等と混合して製剤化し、H I V感染の予防および／または治療のための医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。

- 5      本発明の一般式（I）で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグは、他のH I V感染の予防および／または治療剤（特に、A I D Sの予防および／または治療剤）に対して耐性を獲得したH I V-1に対して感染阻害作用を有する。従って、他のH I V感染の予防および／または治療剤が効果を示さ
- 10      なくなったH I V感染者に対しても用いることができる。この場合、本発明化合物を単剤で用いても良いが、感染しているH I V-1株が耐性を獲得したH I V感染の予防および／または治療剤またはそれ以外の薬剤と併用して用いても良い。

- 一般式（I）で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級
- 15      アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグは、
- 1）その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
  - 2）その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、
- および／または
- 3）その化合物の副作用の低減
- 20      のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

また、併用する他の薬剤の、（1）予防および／または治療効果の補完および／または増強、（2）動態・吸収改善、投与量の低減、および／または（3）副作用の低減のために本発明化合物を組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

- 25      一般式（I）で示される化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと他の薬剤の併

- 用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式（I）で示される化合物、その塩、そのN-オキシシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式（I）で示される化合物、その塩、そのN-オキシシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグを後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。
- 10 上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式（I）で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

- 本発明は一般式（I）で示される化合物、その塩、そのN-オキシシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグとH I V感染を阻害しない薬物を組み合わせて、単剤よりもH I V感染の予防および／または治療効果を増強するものを含む。
- 15

- 本発明の一般式（I）で示される化合物、その塩、そのN-オキシシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと組み合わせて用いられる他のH I V感染の予防および／または治療薬の例としては、逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬、ケモカイン拮抗薬（例えば、CCR 2拮抗薬、CCR 3拮抗薬、インテグラーゼ阻害薬、CCR 4拮抗薬、CCR 5拮抗薬、CXCR 4拮抗薬等）、フュージョン阻害薬、H I V-1の表面抗原に対する抗体、H I V-1のワクチン等が挙げられる。
- 20

- インテグラーゼ阻害薬として、具体的には、S-1360、1838、V-165、L-708906アナログ、NSC-618929、equisetin、temacrazine、PL-2500、L-870810等
- 25

が挙げられる。

- 逆転写酵素阻害薬として、具体的には、(1) 核酸系逆転写酵素阻害薬のジドブジン (商品名: レトロビル)、ジダノシン (商品名: ヴァイデックス)、ザルシタビン (商品名: ハイビット)、スタブジン (商品名: ゼリット)、
- 5 ラミブジン (商品名: エピビル)、アバカビル (商品名: ザイアジェン)、アデフォビル、アデフォビル ジピボキシル、エントリシタビン (商品名: コビラシル)、PMPA (商品名: テノフォヴィル) 等、(2) 非核酸系逆転写酵素阻害薬のネビラピン (商品名: ビラミューン)、デラビルジン (商品名: レスクリプター)、エファビレンツ (商品名: サスティバ、ストックリン)、
- 10 カプラヴィリン (AG1549) 等が挙げられる。

- プロテアーゼ阻害薬として、具体的には、インジナビル (商品名: クリキシバン)、リトナビル (商品名: ノービア)、ネルフィナビル (商品名: ビラセプト)、サキナビル (商品名: インビラーゼ、フォートベース)、アンプリナビル (商品名: エジネラーゼ)、ロピナビル (商品名: カレトラ)、
- 15 ティブラナビル等が挙げられる。

ケモカイン拮抗薬としては、ケモカインレセプターの内因性のリガンド、またはその誘導体および非ペプチド性低分子化合物、またはケモカインレセプターに対する抗体が含まれる。

- ケモカインレセプターの内因性のリガンドとしては、具体的には、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ 、RANTES、SDF-1 $\alpha$ 、SDF-1 $\beta$ 、MCP-1、MCP-2、MCP-4、エオタキシン (Eotaxin)、MDC等が挙げられる。
- 20

内因性リガンドの誘導体としては、具体的には、AOP-RANTES、Met-SDF-1 $\alpha$ 、Met-SDF-1 $\beta$ 等が挙げられる。

- 25 ケモカインレセプターの抗体としては、具体的には、Pro-140等が挙げられる。

C C R 2 拮抗薬としては、具体的には、WO99/07351 号、WO99/40913 号、WO00/46195 号、WO00/46196 号、WO00/46197 号、WO00/46198 号、WO00/46199 号、WO00/69432 号、WO00/69815 号または Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803(2000)に記載された化合物等が挙げられる。

- 5 C C R 3 拮抗薬としては、具体的には、DE19837386 号、WO99/55324 号、WO99/55330 号、WO00/04003 号、WO00/27800 号、WO00/27835 号、WO00/27843 号、WO00/29377 号、WO00/31032 号、WO00/31033 号、WO00/34278 号、WO00/35449 号、WO00/35451 号、WO00/35452 号、WO00/35453 号、WO00/35454 号、WO00/35876 号、WO00/35877 号、WO00/41685 号、WO00/51607 号、  
10 WO00/51608 号、WO00/51609 号、WO00/51610 号、WO00/53172 号、WO00/53600 号、WO00/58305 号、WO00/59497 号、WO00/59498 号、WO00/59502 号、WO00/59503 号、WO00/62814 号、WO00/73327 号または WO01/09088 号に記載された化合物等が挙げられる。

- C C R 5 拮抗薬としては、具体的には、WO99/17773 号、WO99/32100 号、  
15 WO00/06085 号、WO00/06146 号、WO00/10965 号、WO00/06153 号、WO00/21916 号、WO00/37455 号、EP1013276 号、WO00/38680 号、WO00/39125 号、WO00/40239 号、WO00/42045 号、WO00/53175 号、WO00/42852 号、WO00/66551 号、WO00/66558 号、WO00/66559 号、WO00/66141 号、WO00/68203 号、JP2000309598 号、WO00/51607 号、WO00/51608 号、WO00/51609 号、WO00/51610 号、  
20 WO00/56729 号、WO00/59497 号、WO00/59498 号、WO00/59502 号、WO00/59503 号、WO00/76933 号、WO98/25605 号、WO99/04794 号、WO99/38514 号または Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 1803(2000)に記載された化合物等が挙げられる。

C X C R 4 拮抗薬としては、具体的には、AMD-3100、T-22、KRH-1120 または WO00/66112 号に記載された化合物等が挙げられる。

- 25 フュージョン阻害薬としては、具体的には、T-20 (pentafuside)、T-1249 等が挙げられる。

以上の併用薬剤は例であって、本発明はこれらに限定されるものではない。

代表的な逆転写酵素阻害薬およびプロテアーゼ阻害薬の通常の臨床投与量は、例えば、以下に示すとおりであるが、本発明はこれらに限定されるものではない。

- 5    ジドブジン：100m g カプセル、1 回 200m g、1 日 3 回；  
                    300m g 錠剤、1 回 300m g、1 日 2 回；  
      ジダノシン：25～200m g 錠剤、1 回 125～200m g、1 日 2 回；  
      ザルシタピン：0.375m g～0.75m g 錠剤、1 回 0.75m g、1 日 3 回；  
      スタブジン：15～40m g カプセル、1 回 30～40m g、1 日 2 回；  
10   ラミブジン：150m g 錠剤、1 回 150m g、1 日 2 回；  
      アバカビル：300m g 錠剤、1 回 300m g、1 日 2 回；  
      ネビラピン：200m g 錠剤、1 回 200m g、14 日間 1 日 1 回、その後 1 日 2 回；  
      デラビルジン：100m g 錠剤、1 回 400m g、1 日 3 回；  
      エファビレンツ：50～200m g カプセル、1 回 600m g、1 日 1 回；  
15   インジナビル：200～400 カプセル、1 回 800m g、1 日 3 回；  
      リトナビル：100m g カプセル、1 回 600m g、1 日 2 回；  
      ネルフィナビル：250m g 錠剤、1 回 750m g、1 日 3 回；  
      サキナビル：200m g カプセル、1 回 1,200m g、1 日 3 回；  
      アンブレナビル：50～150m g 錠剤、1 回 1,200m g、1 日 2 回。

20    [発明の効果]

- 一般式 (I) で示される本発明化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグは、CCR5 または CCR2 の拮抗作用を有し、また、安全で低毒性であるので、例えば、各種炎症、自己免疫疾患、アレルギー疾患等の免疫疾患または HIV  
25   感染の予防および／または治療に有用である。具体的には、例えば、喘息、腎炎、腎症、肝炎、関節炎、慢性関節リウマチ、鼻炎、結膜炎、潰瘍性大腸

- 炎等、移植臓器拒絶反応、免疫抑制、乾癬、多発性硬化症、ヒト免疫不全ウイルス感染（後天性免疫不全症候群等）、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性好酸球性胃腸症、虚血再灌流傷害、急性呼吸窮迫症候群、細菌感染に伴うショック、糖尿病、癌転移、
- 5 動脈硬化等の予防および／または治療に有用である。

発明を実施するための最良の形態

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

- 10 クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

- 15 尚、NMRの結果については、構造的な特徴を示す値を選択して示す場合がある。

HPLCの測定条件は、特に記載がない限り、以下の条件で測定を行なった。

使用したカラム:Xterra(登録商標) MS C<sub>18</sub> 5 μm、4.6×50 mm I.D.

- 20 使用した流速: 3 mL/min

使用した溶媒

A液: 0.1%トリフルオロ酢酸水溶液

B液: 0.1%トリフルオロ酢酸-アセトニトリル溶液

- 測定開始後 0.5 分間はA液とB液の混合比を95/5に固定した。その後
- 25 2.5 分間でA液とB液の混合比を0/100に直線的に変えた。その後 0.5 分間A液とB液の混合比を0/100に固定した。その後 0.01 分間でA液とB



液の混合比を 9 5 / 5 に直線的に変えた。

参考例 1 :

N-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリドン

- 5     4-ピペリドン塩酸塩・一水和物 (15.3 g) を 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) に溶解し、0℃で塩化ベンジルオキシカルボニル (20.4 g) を加え、1時間攪拌した。反応混合物を 2 N 塩酸で中和し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (23.3
- 10     g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 2.46(t, J=6.3 Hz, 4H), 5.18(s, 2H)。

参考例 2 :

- 15     N-ベンジルオキシカルボニル-4-シアノ-4-(1-ブチルアミノ)ピペリジン・塩酸塩

- 参考例 1 で製造した化合物 (5.0 g) とブチルアミン・塩酸塩 (2.34 g) の 50%メタノール水溶液 (10 mL) を 0℃で 15 分間攪拌し、シアン化カリウム (1.40 g) 水 (4 mL) 溶液を加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌し、ジエチルエーテル (20 mL) および水 (15 mL) を加え、分液した。水層をジエチルエーテルで 3 回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣に 4 N-塩化水素・酢酸エチル溶液を加えて濃縮し、ジエチルエーテルで洗浄することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (6.07 g) を得た。
- 20     参考例 1 で製造した化合物 (5.0 g) とブチルアミン・塩酸塩 (2.34 g) の 50%メタノール水溶液 (10 mL) を 0℃で 15 分間攪拌し、シアン化カリウム (1.40 g) 水 (4 mL) 溶液を加えた。反応混合物を室温で 24 時間攪拌し、ジエチルエーテル (20 mL) および水 (15 mL) を加え、分液した。水層をジエチルエーテルで 3 回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣に 4 N-塩化水素・酢酸エチル溶液を加えて濃縮し、ジエチルエーテルで洗浄することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (6.07 g) を得た。

- 25     TLC : R<sub>f</sub> 0.71 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 1.01(t, J=7.4 Hz, 3H), 5.14(s, 2H)。

## 参考例 3 :

1-ブチル-8-ベンジルオキシカルボニル-1, 3, 8-トリアザスピロ  
[4. 5] デカン-2, 4-ジオン

- 5 参考例 2 で製造した化合物 (2.0 g) の酢酸 (5 mL) 溶液に、シアン酸カリウム (922 mg) 水 (2 mL) 溶液を室温に加え、50℃で1時間攪拌し、氷冷水 (10 mL) に加えた。水層を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。
- 10 残渣に3N塩酸 (5 mL) を加え、50℃で20分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 1 : 0 → 20 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.6 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 15 Mass : FAB (Pos.) m/z 360(M+H)<sup>+</sup>, 316, 254, 224, 91 ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 3.79(t, J = 6.2 Hz, 2H), 5.15(s, 2H)。

## 参考例 4 :

- 1-ブチル-3-イソブチル-8-ベンジルオキシカルボニル-1, 3, 8  
20 -トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

参考例 3 で製造した化合物 (600 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に、炭酸カリウム (531 mg) および1-ブロモ-2-メチルプロパン (686 mg) を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物を2Nクエン酸水溶液で中和し、水層を酢酸エチル : n-ヘキサン = 4 :

- 25 1の混合溶媒で抽出した。合わせた有機層を、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝10：1→1：1）で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物（658mg）を得た。

TLC：R<sub>f</sub> 0.62（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；

Mass：APCI（Pos.）*m/z* 416(M+H)<sup>+</sup>, 372, 282；

5 NMR（CDCl<sub>3</sub>）：δ 0.89(d, J=6.9 Hz, 6H), 3.14(t, J=7.5 Hz, 2H)。

#### 実施例1：

1-ブチル-3-イソブチル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-2, 4-ジオン

10 参考例4で製造した化合物（650mg）のメタノール（3mL）溶液をアルゴン置換し、10%パラジウム・炭素（65mg）を加えた。反応混合物を水素置換し、室温で2時間攪拌後、ろ過し、濃縮することにより、以下の物性値を有する本発明化合物（429mg）を得た。

15 TLC：R<sub>f</sub> 0.71（クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水＝80：20：1）；

Mass：APCI（Pos.）*m/z* 282(M+H)<sup>+</sup>；

NMR（CDCl<sub>3</sub>）：δ 0.88(d, J=6.6 Hz, 6H), 0.94(t, J=7.5 Hz, 3H), 1.34(dq, J=7.5, 7.2 Hz, 2H), 1.62(m, 4H), 1.91(m, 2H), 2.07(sept., J=7.2 Hz, 1H), 3.06(m, 2H), 3.22(t, J=8.1 Hz, 2H), 3.29(d, J=7.5 Hz, 2H), 3.42(m, 2H)。

20

#### 実施例2：

1-ブチル-3-イソブチル-8-(4-フェノキシベンジル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4. 5]デカン-2, 4-ジオン・塩酸塩

25 実施例1で製造した化合物（28.1mg）の1%酢酸・N, N-ジメチルホルムアミド（0.5mL）溶液に、4-フェノキシベンズアルデヒド（21.8mg）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（25.4mg）を順次加え、室温

で8時間攪拌し、10%酢酸・メタノール溶液(2 mL)を加えた。反応混合物を、予めメタノール(2 mL×2回)、水(2 mL×2回)、メタノール(2 mL×2回)で順次洗浄したスルホン酸樹脂(Bondesil SCX 40  $\mu$ m、Valian社製、製品番号1221-3029、0.6mm  $\phi$  1/g)(1.2 g)に加えた。樹脂をメタノール(2 mL×3回)で洗浄し、反応混合物を10%トリエチルアミン・メタノール溶液(2 mL×3回)で溶出し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=100：1→25：1)で精製し、4N塩化水素・酢酸エチル溶液に溶解後、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物(16 mg)を得た。

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.77 (クロロホルム：メタノール=10：1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.52(m, 2H), 7.39(m, 2H), 7.15(m, 1H), 7.04(m, 4H), 4.37(s, 2H), 3.70(dt, J=3.0, 12.6Hz, 2H), 3.41(m, 2H), 3.25(m, 2H), 2.40(dt, J=5.1, 13.5Hz, 2H), 2.03(m, 4H), 1.62(m, 2H), 1.35(m, 3H), 0.96(t, J=7.2Hz, 3H), 0.88(d, J=6.9Hz, 6H)。

15

実施例2(1)～2(3)：

4-フェノキシベンズアルデヒドの代わりに相当するアルデヒド誘導体を用いて、実施例2と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

20

実施例2(1)：

1-ブチル-8-[ (3, 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル ] -3-イソブチル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン・塩酸塩

25 TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (クロロホルム：メタノール=10：1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.58-7.44(m, 5H), 2.39(s, 3H)。

実施例 2 (2) :

- 1-ブチル-8-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イルメチル)-3-イソブチル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカ  
 5 ン-2,4-ジオン・塩酸塩  
 T L C : R f 0.49 (クロロホルム:メタノール=20:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.27(s, 2H), 4.26(s, 4H)。

実施例 2 (3) :

- 10 1-ブチル-3-イソブチル-8-[(2-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン・二塩酸塩  
 T L C : R f 0.16 (クロロホルム:メタノール=20:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.00(m, 3H) 4.62(s, 2H)。

15

実施例 3 :

- 1-ブチル-3-(シクロヘキシルメチル)-8-(4-フェノキシベンジル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン・塩  
 20 酸塩  
 1-ブロモ-2-メチルプロパンの代わりに相当するプロモメチルシクロ  
 ヘキサンを用いて、参考例 4→実施例 1→実施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。  
 T L C : R f 0.69 (クロロホルム:メタノール=20:1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.54(m, 2H), 7.39(m, 2H), 7.18(m, 1H), 7.05(m, 4H), 4.37(s,  
 25 2H), 3.69(m, 2H), 3.51(m, 2H), 3.25(m, 4H), 2.39(dt, J = 3.9, 14.4Hz, 2H), 1.98(m,  
 2H), 1.74-1.58(m, 8H), 1.33(m, 2H), 1.21(m, 3H), 0.96(m, 5H)。

## 実施例 3 (1) :

- 1-ブチル-3-(シクロヘキシルメチル)-8-[(3,5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン・塩酸塩

4-フェノキシベンズアルデヒドの代わりに3,5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドを用いて、実施例3と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

- 10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  2.42(s, 3H), 2.01(m, 2H)。

## 実施例 4 :

1,3,8-トリベンジル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン・塩酸塩

- 15 ブチルアミン・塩酸塩の代わりにベンジルアミン・塩酸塩、1-ブロモ-2-メチルプロパンの代わりにプロモメチルベンゼン、4-フェノキシベンズアルデヒドの代わりにベンズアルデヒドを用いて、参考例2→参考例3→参考例4→実施例1→実施例2と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 20 TLC : R<sub>f</sub> 0.63 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.48(m, 5H), 4.71(s, 2H)。

## 実施例 4 (1) ~ 4 (5) :

- 25 ベンジルアミン・塩酸塩もしくはその代わりに1-フェニル-2-アミノエタン・塩酸塩、プロモメチルベンゼンもしくはその代わりに相当するハロゲン化物、ベンズアルデヒドの代わりに相当するアルデヒド誘導体を用いて、

実施例 4 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

実施例 4 (1) :

- 1, 3-ジベンジル-8-[3-(メチルチオ)プロピル]-1, 3, 8-  
 5 トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン・塩酸塩  
 T L C : R f 0.19 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  2.57(t, J=7.2Hz, 2H), 2.10(s, 3H)。

実施例 4 (2) :

- 10 3-ベンジル-8-{4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]ベンジル}  
 -1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デ  
 カン-2, 4-ジオン・二塩酸塩  
 T L C : R f 0.55 (クロロホルム : メタノール : トリエチルアミン = 9 : 1 :  
 0. 5) ;  
 15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.14(t, J=5.7Hz, 2H), 2.94(s, 6H)。

実施例 4 (3) :

- 3-(シクロヘキシルメチル)-1-(2-フェニルエチル)-8-(2,  
 4, 6-トリメトキシベンジル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5]  
 20 デカン-2, 4-ジオン・塩酸塩  
 T L C : R f 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  6.31(s, 2H), 3.89(s, 6H)。

実施例 4 (4) :

- 25 3-(シクロブチルメチル)-1-(2-フェニルエチル)-8-(2, 4,  
 6-トリメトキシベンジル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカ

ン-2, 4-ジオン・塩酸塩

TLC : Rf 0.57 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  3.89(s, 6H), 2.98(t, J = 7.2Hz, 2H)。

5 実施例 4 (5) :

3-イソブチル-1-(2-フェニルエチル)-8-(2, 4, 6-トリメトキシベンジル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン・塩酸塩

TLC : Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  3.89(s, 6H), 0.91(d, J = 6.6Hz, 6H)。

実施例 5 :

1-ブチル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

15 参考例 4 で製造した化合物の代わりに、参考例 3 で製造した化合物を用いて、実施例 1 と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.52 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 80 : 20 : 1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.94(t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.23-1.48(m, 4H), 1.65-2.01(m, 4H), 3.13(m, 2H), 3.45(m, 2H), 4.10(m, 2H), 8.06(m, 1H)。

実施例 6 :

1-ブチル-8-(4-フェノキシベンジル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン・塩酸塩

25 実施例 1 で製造した化合物の代わりに、実施例 5 で製造した化合物を用い



て、実施例 2 と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.56-7.37(m, 4H), 7.18(m, 1H), 7.04(m, 4H), 4.38(s, 2H),  
5 3.70(m, 1H), 3.34(m, 1H), 3.21(m, 4H), 2.37(dt, J = 4.5, 13.8Hz, 2H), 2.08(d, J =  
15.0Hz, 2H), 1.60(m, 2H), 1.35(m, 2H), 0.95(t, J = 7.5Hz, 3H)。

実施例 6 (1) :

1-ブチル-8-[ (3, 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール  
10 -4-イル) メチル] -1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2,  
4-ジオン・塩酸塩

4-フェノキシベンズアルデヒドの代わりに、3, 5-ジメチル-1-フェ  
ニル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドを用いて、実施例 6 と同  
様の操作を行ない、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.38(s, 2H), 2.45(s, 3H)。

実施例 7 :

ベンジル 4-[3-(4-{ [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} ブ  
20 チル) -1-ブチル-2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.  
5] デカ-8-イル] ブチルカーバメート・塩酸塩

実施例 5 で製造した化合物 (150 mg) のアセトン (3 mL) 溶液に、  
炭酸カリウム (142 mg)、4-ベンジルオキシカルボニルアミノブタノ  
ールメタンスルホネート (595 mg) を順次加え、60℃で5時間攪拌し  
25 た。反応混合物を冷却し、水 (5 mL) およびジクロロメタン (5 mL) を  
加え、分液した。水層をジクロロメタン (3回) で抽出した。合わせた有機

層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝1：0→10：1）で精製し、4 N塩化水素・酢酸エチル溶液（5 mL）に溶解後、濃縮することにより以下の物性値を有する本発明化合物（29 mg）を得た。

TLC：R<sub>f</sub> 0.53（クロロホルム：メタノール＝10：1）；

NMR（CD<sub>3</sub>OD）：δ 7.33(m, 10H), 5.07(s, 2H), 5.05(s, 2H), 3.68-3.48(m, 6H), 3.29-3.10(m, 8H), 2.38(dt, J = 4.5, 14.1Hz, 2H), 2.00(m, 2H), 1.78(m, 2H), 1.63-1.25(m, 10H), 0.96(t, J = 7.2Hz, 3H)。

10

実施例 8：

1-ブチル-3-イソブチル-8-(6-フェニルヘキシル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン・塩酸塩

実施例 1 で製造した化合物（28 mg）と N, N-ジイソプロピルエチルアミン（155 mg）のアセトニトリル（3 mL）溶液に、ベンゼンスルホンクロライド樹脂（アルゴノート社製、製品名 PS-TsCl、製品番号 800276、1.22mmol/g、0.20mmol）（164 mg）と 6-フェニルヘキサノール（345 mg）から製造したスルホン樹脂（175 mg）を加え、70℃で18時間反応させ、ろ過した。樹脂をアセトニトリル（3 mL×3回）で洗浄し、ろ液と洗浄液を合わせて濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝25：1）で精製し、4 N塩化水素・酢酸エチル溶液を加え、濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物（28 mg）を得た。

TLC：R<sub>f</sub> 0.51（クロロホルム：メタノール＝10：1）；

NMR（CD<sub>3</sub>OD）：δ 7.17(m, 5H), 3.61(m, 4H), 3.25(m, 4H), 3.16(m, 2H), 2.62(t, J = 7.2Hz, 2H), 2.44(m, 2H), 2.02(m, 3H), 1.77(m, 2H), 1.66(m, 4H), 1.39(m, 6H),

0.97(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H), 0.88(d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 6H)。

参考例 5 :

1-ブチル-8-(*t*-ブトキシカルボニル)-1, 3, 8-トリアザスピ  
5 ロー [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

実施例 5 で製造した化合物 (326 mg) の水 (3 mL) 溶液に、炭酸ナ  
トリウム (154 mg) および *t*-ブチルジカーボネート (348 mg) を  
順次加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 N 塩酸で中和し、水層を  
酢酸エチル (3 回) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無  
10 水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト  
グラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 → 1 : 2) で精製し、以下  
の物性値を有する標題化合物 (419 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.94(t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 3H), 1.48(s, 9H)。

15

参考例 6 :

1-ブチル-3-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノブチル)-8-(*t*-  
ブトキシカルボニル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-  
2, 4-ジオン

20 実施例 5 で製造した化合物の代わりに、参考例 5 で製造した化合物を用い  
て、実施例 7 と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する標題化合物を得  
た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.48(s, 9H), 5.10(s, 2H)。

25

実施例 9 :

ベンジル 3- [1-ブチル-2, 4-ジオキソ-8- (2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカ-3-イル] プロピルカーバメート・塩酸塩

参考例 6 で製造した化合物を、25%トリフルオロ酢酸・ジクロロメタン  
5 溶液に溶解し、室温で30分撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を実施例  
1 で製造した化合物の代わりとして、実施例 8 と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.34(m, 10H), 5.06(s, 2H), 3.69(m, 4H), 3.54(t, J = 6.6Hz,  
10 2H), 3.38(m, 2H), 3.26(m, 2H), 3.11(m, 2H), 2.40(dt, J = 4.8, 12.6Hz, 2H), 2.10(m,  
2H), 1.81(t, J = 6.6Hz, 2H), 1.64(m, 2H), 1.39(m, 4H), 0.97(t, J = 7.5Hz, 3H)。

実施例 10 :

メチル [(2S)-9-ベンジル-2-イソブチル-3, 5-ジオキソ-1,  
15 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカ-4-イル] アセテート

アルゴン雰囲気下、N-ベンジル-4-ピペリドン (189mg) のメタ  
ノール (11mL) 溶液に (2S)-2-アミノ-4-メチルペンタン酸 (1  
57mg)、メチルイソシアノアセテート (0.11mL) およびトリエチルアミ  
ン (0.14mL) を加え、室温で一昼夜撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を  
20 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 50 :  
1 → 30 : 1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (195mg)  
を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.35-7.20(m, 5H), 4.52(d, J = 16.5Hz, 1H), 4.46(d, J = 16.5Hz,  
25 1H), 3.72(s, 3H), 3.64(m, 1H), 3.54(s, 2H), 2.60-2.40(m, 5H), 2.05-1.85(m, 4H),  
1.55-1.45(m, 2H), 1.14(d, J = 10.8Hz, 1H), 0.99(d, J = 6.3Hz, 3H), 0.95(d, J = 6.3Hz,

3H)。

実施例 10 (1) ~ 10 (4) :

5 N-ベンジル-4-ピペリドンもしくはその代わりに相当するピペリドン  
誘導体、(2S)-2-アミノ-4-メチルペンタン酸もしくはその代わり  
に相当するアミノ酸誘導体、メチルイソシアノアセテートもしくはその代わり  
に相当するイソニトリル誘導体を用いて、実施例 10 と同様の操作を行な  
い、以下に示す本発明化合物を得た。

10 実施例 10 (1) :

(2S)-9-ベンジル-4-ブチル-2-イソブチル-1, 4, 9-トリ  
アザスピロ [5. 5] ウンデカン-3, 5-ジオン

TLC : R<sub>f</sub> 0.72 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 3.58(m, 1H), 1.00-0.75(m, 9H)。

15

実施例 10 (2) :

(2S)-4, 9-ジベンジル-2-イソブチル-1, 4, 9-トリアザ  
スピロ [5. 5] ウンデカン-3, 5-ジオン

TLC : R<sub>f</sub> 0.86 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 4.95(d, J = 14.1Hz, 1H), 4.87(d, J = 14.1Hz, 1H), 3.58(m, 1H)。

実施例 10 (3) :

(2S)-4, 9-ジベンジル-2-(シクロヘキシルメチル)-1, 4,  
9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン-3, 5-ジオン

25 TLC : R<sub>f</sub> 0.7 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 4.95(d, J = 13.8Hz, 1H), 4.87(d, J = 13.8Hz, 1H), 3.62(m, 1H)。

実施例 10 (4) :

N- [4- (4- { [ (2S) -4-ブチル-2- (シクロヘキシルメチル)  
 5 -3, 5-ジオキソ-1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカー 9  
 -イル] メチル} フェノキシ) フェニル] メタンスルホンアミド・塩酸塩  
 T L C : R f 0.61 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.35(s, 2H), 0.91(t, J = 8.4Hz, 3H)。

実施例 11 :

10 (3S) -1-ブチル-3- (シクロヘキシルメチル) -9- (4-フェノ  
 キシベンジル) -1, 4, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン-2-  
 オン・二塩酸塩

(3S) -1-ブチル-2, 5-ジオキソ-3-シクロヘキシルメチル-  
 9- (4-フェニルオキシフェニルメチル) -1, 4, 9-トリアザスピロ  
 15 [5. 5] ウンデカン (WO01/40227 号実施例 40 (90) に記載の化合物)  
 (216 mg) のジオキササン (10 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (7  
 7 mg) を加え、氷冷下、酢酸 (0.12 mL) を加え、室温で攪拌した。反応混  
 合物を 7 時間還流し、放冷後、水に注いだ。反応混合物をジクロロメタンで  
 抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣を分取用薄層クロ  
 20 マトグラフィーで精製し、4 N 塩化水素・酢酸エチル溶液を用いて塩酸塩と  
 し、以下の物性値を有する本発明化合物 (86 mg) を得た。

T L C : R f 0.37 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.57(dt, J = 8.7, 2.1Hz, 2H), 7.39(ddt, J = 8.7, 7.5, 2.1Hz, 2H),  
 7.18(tt, J = 7.5, 1.2Hz, 1H), 7.05(dt, J = 8.7, 2.1Hz, 2H), 7.03(dq, J = 8.7, 1.2Hz, 2H),  
 25 4.37(s, 2H), 4.15(d, J = 13.8Hz, 1H), 4.08(dd, J = 8.7, 5.1Hz, 1H), 3.55(d, J = 13.8Hz,  
 1H), 3.56-3.33(m, 4H), 2.74-2.46(m, 2H), 2.21(m, 1H), 2.12-1.99(m, 2H), 1.87(m,

1H), 1.84-1.14(m, 15H), 1.10-0.88(m, 2H), 0.94(t, J = 7.2Hz, 3H)。

#### 実施例 12 :

(3S) - 1 - プチル - 3 - (シクロヘキシルメチル) - 9 - (4 - フェノ  
5 キシベンジル) - 1, 4, 9 - トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン・三塩  
酸塩

水素化リチウムアルミニウム (73 mg) のテトラヒドロフラン (4 mL)  
懸濁液を氷冷し、(3S) - 1 - プチル - 2, 5 - ジオキソ - 3 - シクロヘ  
キシルメチル - 9 - (4 - フェニルオキシフェニルメチル) - 1, 4, 9 -  
10 トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン (WO01/40227 号実施例 40 (90) に  
記載の化合物) (211 mg) を加え、一晚還流した。反応混合物を放冷後、  
トリエタノールアミン (0.3 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌し、水 (0.085 mL)  
を加え、4 時間攪拌した。反応混合物をセライト (商品名) を通してろ  
過し、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム :  
15 メタノール = 99 : 1 → 19 : 1) で精製した。精製物を酢酸エチルに溶解  
し、4 N 塩化水素・酢酸エチル溶液を用いて塩酸塩とし、以下の物性値を有  
する本発明化合物 (141 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.19 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11.90(brs, 1H), 11.27(brs, 1H), 10.47(brs, 1H), 10.31(brs,  
20 1H), 7.57(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.42(dd, J = 8.7, 7.5Hz, 2H), 7.18(t, J = 7.5Hz, 1H),  
7.09-7.01(m, 4H), 4.39-4.20(m, 3H), 3.76(t, J = 5.4Hz, 1H), 3.63-3.14(m, 11H),  
2.84(brs, 2H), 1.86-1.40(m, 10H), 1.38-1.06(m, 5H), 0.95-0.79(m, 2H), 0.90(t, J =  
7.2Hz, 3H)。

#### 25 参考例 7 :

エチル (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イリデン) アセテート

60%水素化ナトリウム (1.50 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 懸濁液に、氷冷下、トリエチルホスホノアセテート (5.9 mL) を加え15分間攪拌した。N-ベンジル-4-ピペリドン (5.00 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液を加え1時間攪拌し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1) で精製し、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  4.14(q, J=7.0 Hz, 2H), 5.63(s, 1H)。

#### 実施例 13 :

8-ベンジル-1, 2, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン

参考例 7 で製造した化合物 (1.00 g) のエタノール (5 mL) 溶液に、ヒドラジン・一水和物 (0.5 mL) を加え、80 °C で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をt-ブチルメチルエーテルで洗浄し、以下の物性値を有する本発明化合物 (0.59 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.14 (クロロホルム：メタノール=10：1) ;

20 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.68-1.82(m, 4H), 2.32(s, 2H), 2.32-2.44(m, 2H), 2.55-2.66(m, 2H), 3.53(s, 2H), 7.22-7.34(m, 5H)。

#### 実施例 14 :

1-ブチル-8-ベンジル-1, 2, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン・二塩酸塩

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 13 で製造した化合物を用い、



4-フェノキシベンズアルデヒドの代わりにブチルアルデヒドを用いて実施例 2 と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

Mass : APCI (Pos.) m/z 302(M+H)<sup>+</sup>;

TLC : Rf 0.62 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1)。

5

実施例 15 :

1-ブチル-1, 2, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-3-オン・二塩酸塩

10 参考例 4 で製造した化合物の代わりに実施例 14 で製造した化合物を用いて実施例 1 と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.19 (クロロホルム : メタノール = 1 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.98(t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.38-1.50(m, 2H), 1.58-1.68(m, 2H), 2.03-2.11(m, 2H), 2.20-2.29(m, 2H), 2.72(s, 2H), 2.93-2.99(m, 2H), 3.15-3.24(m, 2H), 3.34-3.46(m, 2H)。

15

実施例 16 :

N-(4-{4-[ (1-ブチル-3-オキソ-1, 2, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンアミド・二塩酸塩

20 実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 15 で製造した化合物を用い、4-フェノキシベンズアルデヒドの代わりにN-[4-(4-ホルミル-フェノキシ)-フェニル]-メタンスルホンアミドを用いて実施例 2 と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.23 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.93-0.99(m, 3H), 1.33-1.65(m, 4H), 1.88(m, 1H), 2.20-2.32(m, 4H), 2.69(m, 1H), 2.83(s, 1H), 2.95(s, 3H), 2.97(m, 1H), 3.10-3.24(m,

2H), 3.39(m, 1H), 3.55(m, 1H), 4.33(s, 2H), 7.03(d, J = 9.0Hz, 2H), 7.06(d, J = 9.0Hz, 2H), 7.29(d, J = 9.0Hz, 2H), 7.52(dd, J = 9.0, 2.5Hz, 2H)。

参考例 8 :

- 5 1-ベンジル-4-モルホリノエチルアミノカルボニル-4-(N-ブチル-N-(2-アミノベンゾイル))アミノピペリジン

(2S)-2-アミノ-4-メチルペンタン酸の代わりに2-アミノ安息香酸、ベンジルイソニトリルの代わりに4-(2-イソシアノエチル)-モルホリンを用いて実施例10と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する

- 10 標題化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.69(t, J = 7.0 Hz, 3H), 3.67(t, J = 4.5 Hz, 4H)。

実施例 17 :

- 15 1'-ベンジル-4-ブチルスピロ[1, 4-ベンゾジアゼピン-3, 4'-ピペリジン]-2, 5 (1H, 4H)-ジオン・塩酸塩

- 参考例8で製造した化合物(1.77g)のトルエン(40mL)溶液に、酢酸(5mL)を加え、170℃で48時間攪拌した。反応混合物に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗  
20 浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン : メタノール = 15 : 1)で精製し、4N塩化水素・酢酸エチル溶液を用いて塩酸塩とし、以下の物性値を有する本発明化合物(0.1g)を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.93(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.26-1.87(m, 6H), 2.26-2.42(m, 2H), 2.78-2.98(m, 2H), 3.47-3.70(m, 3H), 3.90(m, 1H), 4.27(s, 2H), 7.08(d, J = 9.0Hz, 1H),

7.26(m, 1H), 7.44-7.50(m, 5H), 7.54(m, 1H), 7.81(dd, J = 8.0, 1.5Hz, 1H)。

実施例 18 :

4-ブチルスピロ [1, 4-ベンゾジアゼピン-3, 4'-ピペリジン] -  
5 2, 5 (1H, 4H) -ジオン・塩酸塩

参考例 4 で製造した化合物の代わりに実施例 17 で製造した化合物を用いて実施例 1 と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.12 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.94(t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.27-1.39(m, 2H), 1.47-1.67(m, 2H), 1.80(m, 1H), 2.18-2.33(m, 2H), 2.69-2.86(m, 2H), 3.13(m, 1H), 3.44-3.56(m, 3H), 4.05(m, 1H), 7.07(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26(m, 1H), 7.53(m, 1H), 7.83(dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H)。

15 実施例 19 :

N-(4-{4-[ (4-ブチル-2, 5-ジオキソ-1, 2, 4, 5-テ  
トラヒドロ-1'-H-スピロ [1, 4-ベンゾジアゼピン-3, 4'-ピペ  
リジン] -1'-イル) メチル] フェノキシ} フェニル) メタンスルホンア  
ミド・塩酸塩

20 実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 18 で製造した化合物を用い、4-フェノキシベンズアルデヒドの代わりにN-[4-(4-ホルミル-フェノキシ)-フェニル]-メタンスルホンアミドを用いて実施例 2 と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

25 NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.94(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.27-1.89(m, 6H), 2.24-2.44(m, 2H), 2.74-3.27(m, 2H), 2.95(s, 3H), 3.46-3.72(m, 3H), 3.91(m, 1H), 4.24-4.32(m, 2H),

6.98-7.09(m, 5H), 7.24-7.29(m, 3H), 7.43(d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.54(m, 1H), 7.82(dd,  $J = 8.0, 1.5\text{Hz}$ , 1H)。

実施例 20 (1) ~ 20 (81) :

- 5     ブチルアミン・塩酸塩もしくはその代わりに相当するアミン誘導体、1-  
 プロモ-2-メチルプロパンもしくはその代わりに相当するハロゲン化物、  
 4-フェノキシベンズアルデヒドもしくはその代わりに相当するアルデヒド  
 誘導体を用いて、参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 3 → 参考例 4 → 実施例 1 → 実  
 施例 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

10

実施例 20 (1) :

8-[2-(ベンジルオキシ)ベンジル]-3-イソブチル-1-プロピル  
 -1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4-ジオン

HPLC 保持時間 (分) : 3.60 ;

- 15     Mass : ESI (Pos., 20V)  $m/z$  464(M+H)<sup>+</sup>。

実施例 20 (2) :

3-(シクロヘキシルメチル)-1-プロピル-8-(2, 4, 6-トリメ  
 トキシベンジル)-1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2, 4

- 20     -ジオン

HPLC 保持時間 (分) : 3.62 ;

Mass : ESI (Pos., 20V)  $m/z$  488(M+H)<sup>+</sup>。

実施例 20 (3) :

- 25     3-{[3-(シクロヘキシルメチル)-2, 4-ジオキソ-1-プロピル  
 -1, 3, 8-トリアザスピロ[4.5]デカン-8-イル]メチル}ベンゾ

ニトリル

HPLC保持時間 (分) : 3.47 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 423(M+H)<sup>+</sup>。

5 実施例 20 (4) :

4 - [ 3 - (シクロヘキシルメチル) - 2, 4 - ジオキソ - 1 - プロピル -  
1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 8 - イル ] ブタン酸

HPLC保持時間 (分) : 3.27 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 394(M+H)<sup>+</sup>, 308。

10

実施例 20 (5) :

3 - (シクロヘキシルメチル) - 8 - (3 - フェニルプロピル) - 1 - プロ  
ピル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 2, 4 - ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.62 ;

15 Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 426(M+H)<sup>+</sup>。

実施例 20 (6) :

3 - (シクロヘキシルメチル) - 8 - { [ 4 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチ  
ルペンチル) シクロヘキシル - 3 - エン - 1 - イル ] メチル } - 1 - プロピル  
20 - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4. 5] デカン - 2, 4 - ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.60 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 502(M+H)<sup>+</sup>。

実施例 20 (7) :

25 3 - (シクロヘキシルメチル) - 8 - (2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾ  
ジオキシン - 6 - イルメチル) - 1 - プロピル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ

ロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.53 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 456(M+H)<sup>+</sup>。

5 実施例 20 (8) :

3- (シクロヘキシルメチル) -1-プロピル-8- [2- (2, 6, 6-  
トリメチルシクロヘキシ-1-エン-1-イル) エチル] -1, 3, 8-ト  
リアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.89 ;

10 Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 458(M+H)<sup>+</sup>。

実施例 20 (9) :

3- (シクロヘキシルメチル) -8- (2-メトキシベンジル) -1-プロ  
ピル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

15 HPLC保持時間 (分) : 3.55 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 428(M+H)<sup>+</sup>。

実施例 20 (10) :

8- (1, 1'-ビフェニル-4-イルメチル) -3- (シクロヘキシルメ  
20 チル) -1-プロピル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2,  
4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.77 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 474(M+H)<sup>+</sup>。

25 実施例 20 (11) :

3- (シクロヘキシルメチル) -1-プロピル-8- (チエノ-2-イルメ

チル) - 1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.47 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 404(M+H)<sup>+</sup>。

5 実施例 20 (12) :

8 - (1, 3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル) - 3 - (シクロヘキシルメチル) - 1-プロピル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.51 ;

10 Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 442(M+H)<sup>+</sup>。

実施例 20 (13) :

3 - (シクロヘキシルメチル) - 8 - [ (3, 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル ] - 1-プロピル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

15

HPLC保持時間 (分) : 3.53 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 492(M+H)<sup>+</sup>。

実施例 20 (14) :

20 1-ブチル-3-イソブチル-8 - (キノリン-2-イルメチル) - 1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.44 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 423(M+H)<sup>+</sup>。

25 実施例 20 (15) :

\*8 - (1-ベンゾフラン-2-イルメチル) - 1-ブチル-3-イソブチル

—1, 3, 8—トリアザスピロ [4. 5] デカン—2, 4—ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.49 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 412(M+H)<sup>+</sup>。

5 実施例20 (16) :

1—ブチル—3—(シクロヘキシルメチル)—8—(2, 4, 6—トリメトキシベンジル)—1, 3, 8—トリアザスピロ [4. 5] デカン—2, 4—ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.71 ;

10 Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 502(M+H)<sup>+</sup>。

実施例20 (17) :

1—ブチル—3—(シクロヘキシルメチル)—8—[4—(ジメチルアミノ)ベンジル]—1, 3, 8—トリアザスピロ [4. 5] デカン—2, 4—ジオン

15 ン

HPLC保持時間 (分) : 3.40 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 455(M+H)<sup>+</sup>, 336。

実施例20 (18) :

20 1—ブチル—3—(シクロヘキシルメチル)—8—(2—メトキシベンジル)—1, 3, 8—トリアザスピロ [4. 5] デカン—2, 4—ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.64 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 442(M+H)<sup>+</sup>。

25 実施例20 (19) :

3—ベンジル—8—(3—フェニルプロピル)—1—プロピル—1, 3, 8



ートリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.47 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 420(M+H)<sup>+</sup>.

5 実施例 20 (20) :

3-ベンジル-8-[(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1-プロピル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.31 ;

10 Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 458(M+H)<sup>+</sup>.

実施例 20 (21) :

3-ベンジル-8-(2-エチルヘキシル)-1-プロピル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

15 HPLC保持時間 (分) : 3.62 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 414(M+H)<sup>+</sup>.

実施例 20 (22) :

3-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-プロピル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

20 HPLC保持時間 (分) : 3.46 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 428, 426(M+H)<sup>+</sup>.

実施例 20 (23) :

25 3-ベンジル-8-(4-フルオロベンジル)-1-プロピル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.38 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 410(M+H)<sup>+</sup>.

実施例 20 (24) :

- 5 3-ベンジル-1-ブチル-8- { [4- (4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル) シクロヘキシル-3-エン-1-イル] メチル } -1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.66 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 510(M+H)<sup>+</sup>.

10

実施例 20 (25) :

3-ベンジル-1-ブチル-8- [ (3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル ] -1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

- 15 HPLC保持時間 (分) : 3.47 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 472(M+H)<sup>+</sup>.

実施例 20 (26) :

- 20 3-ベンジル-1-ブチル-8- (2-メトキシベンジル) -1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.58 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 436(M+H)<sup>+</sup>.

実施例 20 (27) :

- 25 3-ベンジル-1-ブチル-8- [ (3, 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル ] -1, 3, 8-トリアザスピロ [4.

5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.60 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 500(M+H)<sup>+</sup>, 203。

5 実施例 20 (28) :

3-ベンジル-8-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-1-ブチル-1,  
3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.62 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 472(M+Na)<sup>+</sup>, 450(M+H)<sup>+</sup>。

10

実施例 20 (29) :

1-ベンジル-3-イソブチル-8-(3-フェノキシベンジル)-1, 3,  
8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.80 ;

15 Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 498(M+H)<sup>+</sup>。

実施例 20 (30) :

1-ベンジル-3-イソブチル-8-[3-(4-イソプロピルフェニル)  
-2-メチルプロピル]-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-  
20 2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.93 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 388(M+H)<sup>+</sup>。

実施例 20 (31) :

25 1-ベンジル-8-{[4-(4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル)シク  
ロヘキシ-3-エン-1-イル]メチル}-3-イソブチル-1, 3, 8-

トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.64 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 510(M+H)<sup>+</sup>。

5 実施例 20 (32) :

1-ベンジル-8-[(3, 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-3-イソブチル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.57 ;

10 Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 500(M+H)<sup>+</sup>。

実施例 20 (33) :

1, 3-ジベンジル-8-(3-メチルブチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

15 HPLC保持時間 (分) : 3.60 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 420(M+H)<sup>+</sup>。

実施例 20 (34) :

20 1, 3-ジベンジル-8-(シクロプロピルメチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.47 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 404(M+H)<sup>+</sup>。

実施例 20 (35) :

25 1, 3-ジベンジル-8-[3-(メチルチオ)プロピル]-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.53 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 438(M+H)<sup>+</sup>。

実施例 20 (36) :

5 1, 3-ジベンジル-8-ブチル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5]

デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.53 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 406(M+H)<sup>+</sup>。

10 実施例 20 (37) :

4- [(1, 3-ジベンジル-2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) メチル] フェニルボロン酸

HPLC保持時間 (分) : 3.47 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 484(M+H)<sup>+</sup>。

15

実施例 20 (38) :

1, 3-ジベンジル-8-(5-ヒドロキシペンチル)-1, 3, 8-トリ  
アザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.40 ;

20 Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 436(M+H)<sup>+</sup>, 350。

実施例 20 (39) :

1, 3-ジベンジル-8-((1R, 2S, 3R, 5R)-2-ヒドロキシ  
-4, 6, 8-トリオキサスピロ [ビスクロ [3. 3. 0] オクタン-7,

25 1'-シクロヘキサン]-3-イルメチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ  
[4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.69 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 584(M+Na)<sup>+</sup>, 562(M+H)<sup>+</sup>.

実施例 20 (40) :

- 5 1, 3-ジベンジル-8-(1, 3-チアゾール-2-イルメチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.47 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 469(M+Na)<sup>+</sup>, 447(M+H)<sup>+</sup>.

- 10 実施例 20 (41) :

N-{4-[ (1, 3-ジベンジル-2, 4-ジオキソ-1, 3, 8-トリ  
アザスピロ [4. 5] デカ-8-イル) メチル] フェニル} アセトアミド

HPLC保持時間 (分) : 3.47 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 497(M+H)<sup>+</sup>.

15

実施例 20 (42) :

1, 3-ジベンジル-8-プロピル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5]  
デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.51 ;

- 20 Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 392(M+H)<sup>+</sup>.

実施例 20 (43) :

- 1, 3-ジベンジル-8-[ (1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニ  
ル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] -1, 3,  
25 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.51 ;

M a s s : E S I (Pos., 20V) m/z 550(M+H)<sup>+</sup>。

実施例 20 (44) :

1, 3-ジベンジル-8-[ (3, 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピ  
5 ラゾール-4-イル) メチル] -1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デ  
カン-2, 4-ジオン

H P L C 保持時間 (分) : 3.66 ;

M a s s : E S I (Pos., 20V) m/z 534(M+H)<sup>+</sup>。

10 実施例 20 (45) :

1, 3-ジベンジル-8-[2-(ベンジルオキシ) エチル] -1, 3, 8  
-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

H P L C 保持時間 (分) : 3.73 ;

M a s s : E S I (Pos., 20V) m/z 484(M+H)<sup>+</sup>。

15

実施例 20 (46) :

3-イソブチル-1-(2-フェニルエチル) -8-(2, 4, 6-トリメ  
トキシベンジル) -1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4  
-ジオン

20 H P L C 保持時間 (分) : 3.77 ;

M a s s : E S I (Pos., 20V) m/z 510(M+H)<sup>+</sup>。

実施例 20 (47) :

3-イソブチル-8-(3-メチルブチル) -1-(2-フェニルエチル)  
25 -1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

H P L C 保持時間 (分) : 3.67 ;

M a s s : E S I (Pos., 20V) m/z 400(M+H)<sup>+</sup>.

実施例 20 (48) :

3-イソブチル-8-[3-(メチルチオ)プロピル]-1-(2-フェニ  
5 ルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオ  
ン

H P L C 保持時間 (分) : 3.58 ;

M a s s : E S I (Pos., 20V) m/z 418(M+H)<sup>+</sup>.

10 実施例 20 (49) :

8-ブチル-3-イソブチル-1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-  
トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

H P L C 保持時間 (分) : 3.60 ;

M a s s : E S I (Pos., 20V) m/z 386(M+H)<sup>+</sup>.

15

実施例 20 (50) :

8-[ (2E) -3-(2-フリル) プロポ-2-エニル]-3-イソブチ  
ル-1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5]  
デカン-2, 4-ジオン

20 H P L C 保持時間 (分) : 3.69 ;

M a s s : E S I (Pos., 20V) m/z 436(M+H)<sup>+</sup>.

実施例 20 (51) :

8-{ [4-(4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル) シクロヘキシ-3-  
25 エン-1-イル] メチル}-3-イソブチル-1-(2-フェニルエチル)  
-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン



HPLC保持時間 (分) : 3.75 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 524(M+H)<sup>+</sup>。

実施例 20 (52) :

- 5 8 - (2-フリルメチル) - 3-イソブチル - 1 - (2-フェニルエチル)  
- 1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.56 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 410(M+H)<sup>+</sup>。

- 10 実施例 20 (53) :

8 - [2 - (ベンジルオキシ) エチル] - 3-イソブチル - 1 - (2-フェ  
ニルエチル) - 1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジ  
オン

HPLC保持時間 (分) : 3.75 ;

- 15 Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 464(M+H)<sup>+</sup>。

実施例 20 (54) :

- 3 - (シクロヘキシルメチル) - 1 - (2-フェニルエチル) - 8 - (2,  
4, 6-トリメトキシベンジル) - 1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5]  
20 デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.95 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 550(M+H)<sup>+</sup>。

実施例 20 (55) :

- 25 3 - (シクロヘキシルメチル) - 8 - (シクロプロピルメチル) - 1 - (2  
-フェニルエチル) - 1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2,

4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.75 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 424(M+H)<sup>+</sup>.

5 実施例 20 (56) :

8-ブチル-3-(シクロヘキシルメチル)-1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.82 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 426(M+H)<sup>+</sup>.

10

実施例 20 (57) :

3-(シクロヘキシルメチル)-8-(5-ヒドロキシペンチル)-1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

15 HPLC保持時間 (分) : 3.53 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 456(M+H)<sup>+</sup>.

実施例 20 (58) :

3-(シクロヘキシルメチル)-8-{4-[3-(ジメチルアミノ)プロ  
20 ポキシ] ベンジル}-1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザ  
スピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.45 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 561(M+H)<sup>+</sup>.

25 実施例 20 (59) :

8-[2-(ベンジルオキシ) エチル]-3-(シクロヘキシルメチル)-

1 - (2-フェニルエチル) - 1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.93 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 526(M+Na)<sup>+</sup>, 504(M+H)<sup>+</sup>.

5

実施例 20 (60) :

3-ベンジル-8-(シクロプロピルメチル) - 1 - (2-フェニルエチル) - 1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.56 ;

10 Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 418(M+H)<sup>+</sup>.

実施例 20 (61) :

3-ベンジル-8-[3-(メチルチオ)プロピル] - 1 - (2-フェニルエチル) - 1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

15 HPLC保持時間 (分) : 3.62 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 452(M+H)<sup>+</sup>, 418.

実施例 20 (62) :

20 3-ベンジル-8-ブチル-1 - (2-フェニルエチル) - 1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.62 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 420(M+H)<sup>+</sup>.

実施例 20 (63) :

25 3-ベンジル-8-(5-ヒドロキシペンチル) - 1 - (2-フェニルエチル) - 1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.44 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 450(M+H)<sup>+</sup>, 364。

実施例 20 (64) :

- 5 3-ベンジル-8-{4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]ベンジル}-1-(2-フェニルエチル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.38 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 555(M+H)<sup>+</sup>。

10

実施例 20 (65) :

3-ベンジル-1-(2-フェニルエチル)-8-プロピル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.53 ;

- 15 Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 406(M+H)<sup>+</sup>。

実施例 20 (66) :

- 20 3-ベンジル-8-[(1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1-(2-フェニルエチル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.53 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 564(M+H)<sup>+</sup>。

- 25 実施例 20 (67) :

3-ベンジル-8-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-1-(2-フェニ

ルエチル) - 1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

HPLC保持時間 (分) : 3.75 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 520(M+Na)<sup>+</sup>, 498(M+H)<sup>+</sup>.

5

実施例 20 (68) :

3-(シクロヘキシルメチル)-1-フェニル-8-(2, 4, 6-トリメトキシベンジル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

10 HPLC保持時間 (分) : 3.71 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 522(M+H)<sup>+</sup>.

実施例 20 (69) :

1-(2-フェニルエチル)-8-(2, 4, 6-トリメトキシベンジル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

15

Mass : MALDI-TOF m/z 476(M+Na)<sup>+</sup>, 454(M+H)<sup>+</sup> ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  3.89(s, 6H), 2.98(t, J=7.2 Hz, 2H)。

実施例 20 (70) :

20 3-メチル-1-(2-フェニルエチル)-8-(2, 4, 6-トリメトキシベンジル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

Mass : MALDI-TOF m/z 468(M+H)<sup>+</sup> ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  3.90(s, 6H) 2.99(s, 3H)。

25

実施例 20 (71) :

3-エチル-1-(2-フェニルエチル)-8-(2,4,6-トリメトキシベンジル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

Mass : MALDI-TOF  $m/z$  504(M+Na)<sup>+</sup>, 482(M+H)<sup>+</sup>;

5 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  3.89(s, 6H), 1.21(t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例 20 (72) :

1- (2-フェニルエチル) - 3-プロピル-8-(2,4,6-トリメトキシベンジル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

Mass : MALDI-TOF  $m/z$  518(M+Na)<sup>+</sup>, 496(M+H)<sup>+</sup>;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  3.88(s, 6H), 0.96(t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例 20 (73) :

15 3-ブチル-1-(2-フェニルエチル)-8-(2,4,6-トリメトキシベンジル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

Mass : MALDI-TOF  $m/z$  510(M+H)<sup>+</sup>;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  3.89(s, 6H), 0.96(t, J = 7.2 Hz, 3H)。

20

実施例 20 (74) :

3-ペンチル-1-(2-フェニルエチル)-8-(2,4,6-トリメトキシベンジル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

25 Mass : MALDI-TOF  $m/z$  546(M+Na)<sup>+</sup>, 524(M+H)<sup>+</sup>;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  3.89(s, 6H), 0.95(t, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例 20 (75) :

3-[ (2E)-ブト-2-エニル]-1-(2-フェニルエチル)-8-(2, 4, 6-トリメトキシベンジル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4.

5] デカン-2, 4-ジオン

Mass : MALDI-TOF m/z 530(M+Na)<sup>+</sup>, 508(M+H)<sup>+</sup>;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 5.47(m, 1H), 3.88(s, 6H)。

実施例 20 (76) :

10 3-ブト-3-エニル-1-(2-フェニルエチル)-8-(2, 4, 6-トリメトキシベンジル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

Mass : MALDI-TOF m/z 508(M+H)<sup>+</sup>;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 5.01(m, 2H), 3.84(s, 6H)。

15

実施例 20 (77) :

3-ブト-3-イニル-1-(2-フェニルエチル)-8-(2, 4, 6-トリメトキシベンジル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

20 Mass : MALDI-TOF m/z 506(M+H)<sup>+</sup>;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 3.85(s, 6H), 2.38(m, 1H)。

実施例 20 (78) :

25 3-ブト-2-イニル-1-(2-フェニルエチル)-8-(2, 4, 6-トリメトキシベンジル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

Mass : MALDI-TOF  $m/z$  528(M+Na)<sup>+</sup>, 506(M+H)<sup>+</sup>;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  4.20(m, 2H), 3.89(s, 6H)。

実施例 20 (79) :

- 5 3-イソブチル-8-(3-メトキシベンジル)-1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

Mass : MALDI-TOF  $m/z$  472(M+Na)<sup>+</sup>, 450(M+H)<sup>+</sup>;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  3.79(s, 3H), 0.89(d, J=6.6 Hz, 6H)。

- 10 実施例 20 (80) :

8-(2, 4-ジメトキシベンジル)-3-イソブチル-1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

Mass : MALDI-TOF  $m/z$  480(M+H)<sup>+</sup>;

- 15 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  3.80(s, 3H), 0.89(d, J=6.6 Hz, 6H)。

実施例 20 (81) :

8-(2, 6-ジメトキシベンジル)-3-イソブチル-1-(2-フェニルエチル)-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン

20

Mass : MALDI-TOF  $m/z$  480(M+H)<sup>+</sup>;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  3.82(s, 6H), 0.90(t, J=6.9 Hz, 6H)。

実施例 21 :

- 25 1-ベンジル-1'-H-スピロ [ピペリジン-4, 2'-キナゾリン]-4',  
(3' H)-オン・二塩酸塩



N-ベンジル-4-ピペリドン (4.6 g) のエタノール (100 mL) 溶液に、2-アミノベンズアミド (2.2 g) および濃塩酸 (1 mL) を加え一昼夜攪拌した。析出物をろ取し、以下の物性値を有する本発明化合物 (3.9 g) を得た。

- 5 TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 2.07-2.19(m, 4H), 3.05-3.60(m, 4H), 4.28(s, 2H), 6.70(t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.72-7.01(m, 2H), 7.26(t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43-7.48(m, 3H), 7.58-7.66(m, 3H), 7.95(s, 1H)。

10 参考例 9 :

[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニリデン] アセトニトリル

トリエチルホスホノアセテートの代わりにジエチル (シアノメチル) ホスホネートを用いて参考例 7 と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する表題化合物 (1.78 g) を得た。

- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;

参考例 10 :

[1-ベンジル-4-(ブチルアミノ)ピペリジン-4-イル] アセトニトリル

- 20 参考例 9 で製造した化合物 (731 mg) に 1-ブチルアミン (212 mg) を加え、90℃で64時間攪拌した。反応混合物を放冷後、濃縮し、以下の物性値を有する表題化合物 (116 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

25 参考例 11 :

4-(2-アミノエチル)-1-ベンジル-N-ブチルピペリジン-4-ア

ミン

水素化リチウムアルミニウム (60 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 懸濁液を氷冷し、参考例 10 で製造した化合物 (148 mg) を加え、アルゴン下、0℃で2.5時間攪拌し、室温でさらに1時間攪拌した。反応混合物に  
 5 1 N水酸化ナトリウム水溶液 (0.1 mL) を0℃で加え、65℃で5分間攪拌した。反応混合物を放冷後、ろ過し、濃縮することにより、以下の物性値を有する表題化合物 (118 mg) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=20:5:1) ;

10

参考例 12 :

1-ベンジル-N-ブチル-4-{2-[(シクロヘキシルメチル)アミノ]エチル}ピペリジン-4-アミン

参考例 11 で製造した化合物 (113 mg) の 1, 2-ジクロロエタン (4  
 15 mL) 溶液に、シクロヘキシルアルデヒド (44 mg) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (124 mg) を加え、室温で2.5時間攪拌し、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (4 mL) を加えた。反応混合物をクロロホルム (30 mL) で抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮することにより、以下の物性値を有する表題化合物を得た。

20 HPLC保持時間 (分) : 2.96 ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 386(M+H)<sup>+</sup>, 315。

実施例 22 :

9-ベンジル-1-ブチル-3-(シクロヘキシルメチル)-1, 3, 9-  
 25 トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン

参考例 12 で製造した化合物のジクロロメタン (4 mL) 溶液に、N, N

ージイソプロピルエチルアミン (0.202 mL) を加え、 $-78^{\circ}\text{C}$  に冷却した。  
 反応混合物に、トリホスゲン (3.9 mg) を加え、室温で 14 時間攪拌した。  
 反応混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、室温で 1  
 0 分間攪拌した後に、クロロホルム (30 mL) で抽出した。有機層を無水  
 5 硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー  
 (n-ヘキサン：酢酸エチル：トリエチルアミン = 100 : 100 : 1) で  
 精製することにより以下の物性値を有する本発明化合物 (32 mg) を得た。  
 T L C : R f 0.75 (クロロホルム：メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  0.94(m, 5H), 1.28(m, 5H), 1.50(m, 4H), 1.69(m, 6H), 1.99(m,  
 10 2H), 2.08(m, 2H), 2.23(m, 2H), 2.81(m, 2H), 3.12(d,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.23(m, 4H),  
 3.54(s, 2H), 7.29(m, 5H) ;  
 M a s s : E S I (Pos., 20V) m/z 823( $2\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 412( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### 実施例 22 (1) :

15 tert-ブチル {3-[2-オキソ-9-(2-フェニルエチル)-1-プロピ  
 ル-1, 3, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカー-3-イル]プロピル}  
 カーバメート

N-ベンジル-4-ピペリドンの代わりに 1-(2-フェニルエチル)-  
 4-ピペリドン、1-ブチルアミンの代わりに 1-プロピルアミンを、シ  
 20 クロヘキシルアルデヒドの代わりに、tert-ブチル (3-オキソプロピル) カ  
 ーバメートを用いて参考例 7 → 参考例 10 → 参考例 11 → 参考例 12 → 実施  
 例 22 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

T L C : R f 0.48 (クロロホルム：メタノール = 9 : 1) ;  
 NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  0.88(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.18-1.34(m, 2H), 1.43(s, 9H), 1.44  
 25 - 1.72(m, 6H), 2.00 - 2.20(m, 4H), 2.22 - 2.36(m, 2H), 2.58 - 2.64(m, 2H), 2.78 - 2.88  
 (m, 2H), 2.90 - 3.10(m, 4H), 3.16 - 3.40(m, 4H), 7.16 - 7.36(m, 5H) ;

M a s s : M A L D I (Pos.) m/z 473(M+H)<sup>+</sup>.

実施例 23 :

1-ブチル-3-(シクロヘキシルメチル)-1,3,9-トリアザスピロ

5 [5.5] ウンデカン-2-オン

実施例 22 で製造した化合物 (27.5mg) のエタノール溶液に、20%水酸化パラジウム (wet, 5mg) を加え、水素雰囲気下、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を放冷後、セライト (商品名) を用いてろ過し、濃縮することにより以下の物性値を有する本発明化合物 (36mg) を得た。

10 T L C : R f 0.84 (クロロホルム:メタノール:28%アンモニア水=20:5:1) ;

H P L C 保持時間 (分) : 3.20 ;

M a s s : E S I (Pos., 20V) m/z 643(2M+H)<sup>+</sup>, 322(M+H)<sup>+</sup>.

15 実施例 24 (1) ~ 24 (2) :

実施例 1 で製造した化合物の代わりに実施例 23 で製造した化合物を用い、4-フェノキシベンズアルデヒドもしくはその代わりに3,5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドを用いて実施例 2 と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

20

実施例 24 (1) :

1-ブチル-3-(シクロヘキシルメチル)-9-(4-フェノキシベンジル)-1,3,9-トリアザスピロ [5.5] ウンデカン-2-オン

T L C : R f 0.31 (ジクロロメタン:メタノール=30:1) ;

25 N M R (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.92(m, 5H), 1.20(m, 3H), 1.29(m, 2H), 1.50(m, 4H), 1.67(m, 6H), 1.94(m, 2H), 2.07(m, 4H), 2.79(m, 2H), 3.15(m, 4H), 3.26(m, 2H), 3.48(s, 2H),

6.96(m, 2H), 7.01(m, 2H), 7.10(m, 1H), 7.26(m, 2H), 7.33(m, 2H) ;

M a s s : F A B (Pos.) m/z 504(M+H)<sup>+</sup>, 183。

実施例 2 4 ( 2 ) :

5 1-ブチル-3-(シクロヘキシルメチル)-9-[(3,5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン・酢酸塩

T L C : R f 0.25 (ジクロロメタン:メタノール=30:1) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.91(m, 5H), 1.17(m, 3H), 1.31(m, 2H), 1.48(m, 4H), 1.65(m, 6H), 1.94(m, 2H), 2.04(s, 3H), 2.13(m, 4H), 2.28(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.96(m, 2H), 3.15(m, 4H), 3.22(m, 2H), 3.49(s, 2H), 6.60(s, 1H), 7.41(m, 5H) ;

M a s s : F A B (Pos.) m/z 506(M+H)<sup>+</sup>, 185。

実施例 2 5 :

15 9-ベンジル-1-ブチル-1,3,9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン

参考例 1 1 で製造した化合物 (406.5m g) のジメチルホルムアミド (7m L) 溶液に、カルボジイミダゾール (331.3m g) およびジイソプロピルエチルアミン (0.356m L) を加え、アルゴン下、40℃で14時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=20:1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (207.5m g) を得た。

25 T L C : R f 0.73 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.92(t, J=7.2Hz, 3H), 1.22-1.40(m, 2H), 1.42-1.70(m, 5H),

1.95(brt,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.00-2.21(m, 3H), 2.70-2.84(m, 2H), 3.16-3.38(m, 4H),  
3.52(s, 2H), 4.55(s, 1H), 7.20-7.42(m, 5H) ;

M a s s : M A L D I - T O F (Pos.)  $m/z$  316(M+H)<sup>+</sup>.

## 5 実施例 26 :

9-ベンジル-1-ブチル-3-(2-メチル-2-プロペン-1-イル)  
-1, 3, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン

実施例 25 で製造した化合物 (11.0m g) のジメチルホルムアミド (0.35m L) 溶液に、アルゴン下、0℃で水素化ナトリウム (60% in mineral oil, 1.54  
10 m g) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に3-ブロモ-2-メ  
チル-1-プロペン (7.03  $\mu$  L) を加え、60℃で4時間攪拌した。反応混合  
物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥  
後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロ  
ロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、以下の物性値を有する本発明  
15 化合物 (3.8m g) を得た。

T L C : R f 0.43 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  0.87(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H), 1.20-1.36(m, 2H), 1.40-1.58(m, 2H),  
1.58-1.80(m, 1H), 1.63(s, 3H), 1.91(brt,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 1.92-2.30(m, 5H), 2.75(m,  
2H), 3.03(brt,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.28(m, 2H), 3.48(s, 2H), 3.87(s, 2H), 4.71(brs, 1H),  
20 4.79(brs, 1H), 7.12-7.44(m, 5H) ;

M a s s : M A L D I - T O F (Pos.)  $m/z$  370(M+H)<sup>+</sup>.

## 実施例 27 :

9-ベンジル-1-ブチル-1, 3, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデ  
25 カー4-エン-2-オン

実施例 25 で製造した化合物 (35.8m g) のトルエン (3.4m L) 溶液に、

アルゴン下、4-クロロベンゾニトリル (15.61m g) およびナトリウム  
 5    トキシド (16.36m g) を加え攪拌し、さらにパラジウム ジアセテート  
      (25.4m g) を加え、55℃で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸  
      エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得ら  
 5    れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル =  
      1 : 1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (4.7m g) を得た。  
      T L C : R f    0.41 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;  
      N M R (CD<sub>3</sub>OD) : δ    0.93(t, J = 7.2Hz, 3H), 1.20-1.40(m, 4H), 1.41-1.56(m, 2H),  
      1.60-1.72(m, 2H), 2.00-2.16(m, 2H), 2.20-2.38(m, 2H), 2.68-2.88(m, 2H), 3.55(s,  
 10    2H), 5.09(d, J = 7.8Hz, 1H), 6.08(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.20-7.40(m, 5H) ;  
      M a s s : M A L D I - T O F (Pos.) m/z    314(M+H)<sup>+</sup>。

#### 実施例 28 :

9-ベンジル-1, 3-ジブチル-1, 3, 9-トリアザスピロ [5. 5]  
 15    ウンデカン-2-オン  
      参考例 11 で製造した化合物 (37m g) のジメチルホルムアミド (3.5m  
      L) 溶液に、ブタナール (30.2μ L)、トリアセトキシホウ素ナトリウム (70.7  
      m g) および酢酸 (0.35m L) を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物  
 20    に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層  
      を乾燥後、濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物のジクロロメタン (7m  
      L) 溶液に、アルゴン下、-78℃でトリホスゲン (49.7m g) を加え30分  
      間攪拌し、0℃でさらに30分間攪拌した。反応混合物に水および炭酸水素  
      ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、  
      乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘ  
 25    キサン : 酢酸エチル = 3 : 1 → 2 : 1) で精製し、以下の物性値を有する本  
      発明化合物 (6.0m g) を得た。

T L C : R f 0.64 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.79-1.00(m, 3H), 0.93(t, J = 7.5Hz, 3H), 1.22-1.40(m, 8H), 1.42-1.58(m, 5H), 1.94-2.14(m, 3H), 2.17-2.30(m, 2H), 2.76-2.86(m, 2H), 3.18-3.30(m, 4H), 3.54(s, 2H), 7.20-7.38(m, 5H) ;

5 M a s s : M A L D I - T O F (Pos.) m/z 372(M+H)<sup>+</sup>.

実施例 28 (1) :

9-ベンジル-1-ブチル-3-シクロヘキシル-1, 3, 9-トリアザスピロ[5.5]ウンデカン-2-オン

10 ブタナールの代わりにシクロヘキサノンを用いて、実施例 28 と同様の操作を行ない、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

T L C : R f 0.68 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.93(t, J = 7.5Hz, 3H), 1.02-1.20(m, 1H), 1.22-1.70(m, 13H), 1.74-1.84(m, 2H), 1.90-1.98(m, 2H), 2.00-2.14(m, 2H), 2.16-2.28(m, 2H),  
15 2.75-2.88(m, 2H), 3.08-3.18(m, 2H), 3.20-3.28(m, 2H), 3.53(s, 2H), 4.04-4.20(m, 1H), 7.20-7.40(m, 5H) ;

M a s s : E S I (Pos., 20V) m/z 795(2M+H)<sup>+</sup>, 398(M+H)<sup>+</sup>.

参考例 13 :

20 ベンジル 4-メチレン-1-ピペリジンカルボキシレート

脱水ジメチルスルホキシド (176 mL) 中に水素化ナトリウム (13.2 g) を加え、60℃で2時間加熱した。反応混合物を放冷し、15℃でメチルトリフェニルホスホニウムブロマイド (110.4 g) のジメチルスルホキシド (120 mL) 懸濁液に加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に、ベンジ  
25 ル 4-オキソ-1-ピペリジンカルボキシレート (60 g) のジメチルスルホキシド (150 mL) 溶液を加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合



- 物を放冷し、水 (2.5 L) を加え、酢酸エチル (1.5 L) で抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (0.5 L) で洗浄し、さらに飽和塩化ナトリウム水溶液 (0.5 L) で洗浄後、乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル : クロロホルム = 9 : 1 : 1) で精製し、以下の物性値を有する表題化合物 (51.1 g) を得た。
- Mass : ESI (Pos.) m/z 232(M+H)<sup>+</sup>。

- 参考例 14 :  
ベンジル 1-オキサー 6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-カルボキシレート

- 参考例 13 で製造した化合物 (51.1 g) のクロロホルム (450 mL) 溶液に、リン酸水素二ナトリウム・12水和物 (95.0 g) を加え、0℃に冷却した。反応混合物に、70% m-クロロ過安息香酸 (65.5 g) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (150 mL) を加え、酢酸エチル (1 L) で抽出した。有機層を飽和重曹水 (0.5 L) で洗浄し、さらに飽和塩化ナトリウム水溶液 (0.5 L) で洗浄した後、乾燥し、濃縮することにより以下の物性値を有する表題化合物 (52.3 g) を得た。
- Mass : ESI (Pos.) m/z 248(M+H)<sup>+</sup>。

- 参考例 15 :  
ベンジル 4-[(ベンジルアミノ)メチル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキシレート

- 参考例 14 で製造した化合物 (4 g (0.16 mol)) の2-プロパノール (50 mL) 溶液に、ベンジルアミン (0.32 mol) を加え、80℃で8時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより以下の物性値を有する表題化合物 (5.7 g) を得た。

M a s s : E S I (Pos.) m/z 355(M+H)<sup>+</sup>。

参考例 16 :

ベンジル 4- { [ベンジル (2-フルオロベンゾイル) アミノ] メチル}  
5 - 4-ヒドロキシー-1-ピペリジンカルボキシレート

参考例 15 で製造した化合物 (10 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に、ピリジン (12 mmol) を加え、さらに 10℃以下で 2-フルオロベンゾイルクロライド (2.4 g) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和重曹水 (60 mL) に加え、酢酸エチル (30 mL) で抽出し、  
10 1 N 塩酸 (30 mL) で洗浄した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) で洗浄後、乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより以下の物性値を有する表題化合物 (2.7 g) を得た。

M a s s : E S I (Pos.) m/z 477(M+H)<sup>+</sup>。

15 実施例 29 :

ベンジル 5-オキソ-4-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1', 3H-スピロ [1, 4-ベンズオキサゼピン-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート

参考例 16 で製造した化合物 (2.7 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液に、60%水素化ナトリウム (0.45 g) を加え、2 時間攪拌し、室温で 4 日間反応させた。反応混合物を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (60 mL) を加え、酢酸エチル (60 mL) で抽出した。有機層を水 (60 mL) で洗浄後、乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより以下の物性値を有する本発明化合物 (1.5 g) を得た。

25 M a s s : E S I (Pos.) m/z 457(M+H)<sup>+</sup>。

実施例 29 (1) ~ 29 (5) :

ベンジルアミンの代わりに相当するアミンを用いて、参考例 15 → 参考例 16 → 実施例 29 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

5

実施例 29 (1) :

ベンジル 5-オキソ-4-(2-フェニルエチル)-4, 5-ジヒドロ-1' H, 3H-スピロ [1, 4-ベンズオキサゼピン-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート

10 Mass : ESI (Pos.) m/z 471(M+H)<sup>+</sup>.

実施例 29 (2) :

ベンジル 5-オキソ-4-プロピル-4, 5-ジヒドロ-1' H, 3H-スピロ [1, 4-ベンズオキサゼピン-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート

15

Mass : ESI (Pos.) m/z 409(M+H)<sup>+</sup>.

実施例 29 (3) :

ベンジル 5-オキソ-4-シクロペンチル-4, 5-ジヒドロ-1' H, 3H-スピロ [1, 4-ベンズオキサゼピン-2, 4'-ピペリジン] -1'-カルボキシレート

20

Mass : ESI (Pos.) m/z 435(M+H)<sup>+</sup>.

実施例 29 (4) :

ベンジル 5-オキソ-4-(シクロヘキシルメチル)-4, 5-ジヒドロ-1' H, 3H-スピロ [1, 4-ベンズオキサゼピン-2, 4'-ピペリ

25

ジン] - 1' - カルボキシレート

Mass : ESI (Pos.) m/z 463(M+H)<sup>+</sup>。

実施例 29 (5) :

- 5    ベンジル 4 - [ 3 - (ジメチルアミノ) プロピル ] - 5 - オキソ - 4, 5  
      - ジヒドロ - 1' H, 3H - スピロ [ 1, 4 - ベンズオキサゼピン - 2, 4' -  
      - ピペリジン ] - 1' - カルボキシレート

Mass : ESI (Pos.) m/z 452(M+H)<sup>+</sup>。

- 10    実施例 30 :

     4 - ベンジル - 3, 4 - ジヒドロ - 5H - スピロ [ 1, 4 - ベンズオキサゼ  
      ピン - 2, 4' - ピペリジン ] - 5 - オン

- 実施例 29 で製造した化合物 (300 mg) のメタノール (5 mL) 溶液  
      に、20%パラジウム炭素 (wet, 60 mg) を加え、水素雰囲気下、5時間  
      15    攪拌した。反応混合物をろ過し、濃縮することにより以下の物性値を有する  
      本発明化合物 (209 mg) を得た。

Mass : ESI (Pos.) m/z 323(M+H)<sup>+</sup>。

実施例 30 (1) ~ 30 (5) :

- 20    実施例 29 で製造した化合物の代わりに実施例 29 (1) ~ 29 (5) で  
      製造した化合物を用いて、実施例 30 と同様の操作をし、以下の物性値を有  
      する本発明化合物を得た。

実施例 30 (1) :

- 25    4 - (2 - フェニルエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 5H - スピロ [ 1, 4 -  
      ベンズオキサゼピン - 2, 4' - ピペリジン ] - 5 - オン

Mass : ESI (Pos.) m/z 337(M+H)<sup>+</sup>.

実施例30(2) :

4-プロピル-3, 4-ジヒドロ-5H-スピロ [1, 4-ベンズオキサゼ  
5 ピン-2, 4'-ピペリジン] -5-オン

Mass : ESI (Pos.) m/z 275(M+H)<sup>+</sup>.

実施例30(3) :

4-シクロペンチル-3, 4-ジヒドロ-5H-スピロ [1, 4-ベンズオ  
10キサゼピン-2, 4'-ピペリジン] -5-オン

Mass : ESI (Pos.) m/z 301(M+H)<sup>+</sup>.

実施例30(4) :

4-(シクロヘキシルメチル)-3, 4-ジヒドロ-5H-スピロ [1, 4  
15-ベンズオキサゼピン-2, 4'-ピペリジン] -5-オン

Mass : ESI (Pos.) m/z 329(M+H)<sup>+</sup>.

実施例30(5) :

4-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3, 4-ジヒドロ-5H-スピ  
20ロ [1, 4-ベンズオキサゼピン-2, 4'-ピペリジン] -5-オン

Mass : ESI (Pos.) m/z 318(M+H)<sup>+</sup>.

実施例31 :

4-ベンジル-1'-(3-フェニルプロピル)-3, 4-ジヒドロ-5H  
25-スピロ [1, 4-ベンズオキサゼピン-2, 4'-ピペリジン] -5-オ  
ン

実施例 30 で製造した化合物 (0.01mmol) のテトラヒドロフラン (0.4 mL) 溶液に、3-フェニルプロパナール (0.02mmol) および MP-BH (OAc)<sub>3</sub> (アルゴノート社製、製品番号 800415、loading ; 2.25mmol/g) (13.3mg) を加え、終夜 25℃ で攪拌した。反応混合物にテトラヒドロ  
 5 フラン (0.4mL) および PS-NHNH<sub>2</sub> (アルゴノート社製、製品番号 800272、loading ; 3.65mmol/g) (8.2mg) を加え、25℃ で終夜攪拌後、ろ過し、濃縮することにより以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 441(M+H)<sup>+</sup>, 265 ;

HPLC 保持時間 (分) : 3.42。

10

実施例 31 (1) ~ 31 (11) :

実施例 31 で製造した化合物の代わりに、実施例 30 (1) ~ 30 (5) で製造した化合物を、3-フェニルプロパナールの代わりに相当するアルデヒドを用いて、実施例 31 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明  
 15 化合物を得た。

実施例 31 (1) :

4-ベンジル-1'-(シクロペンチルメチル)-3,4-ジヒドロ-5H-  
 16 スピロ [1,4-ベンズオキサゼピン-2,4'-ピペリジン]-5-オン  
 20 ン

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 809(2M+H)<sup>+</sup>, 405(M+H)<sup>+</sup> ;

HPLC 保持時間 (分) : 3.31。

実施例 31 (2) :

25 4-ベンジル-1'-ヘプチル-3,4-ジヒドロ-5H-スピロ [1,4-  
 1'-ベンズオキサゼピン-2,4'-ピペリジン]-5-オン

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 841(2M+H)<sup>+</sup>, 421(M+H)<sup>+</sup>, 225 ;

HPLC保持時間 (分) : 3.51。

実施例 31 (3) :

- 5 1' - (シクロペンチルメチル) - 4 - (2-フェニルエチル) - 3, 4-ジヒドロ-5H-スピロ [1, 4-ベンズオキサゼピン-2, 4'-ピペリジン] - 5-オン

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 837(2M+H)<sup>+</sup>, 419(M+H)<sup>+</sup> ;

HPLC保持時間 (分) : 3.34。

10

実施例 31 (4) :

1' - プチル - 4 - (2-フェニルエチル) - 3, 4-ジヒドロ-5H-スピロ [1, 4-ベンズオキサゼピン-2, 4'-ピペリジン] - 5-オン

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 785(2M+H)<sup>+</sup>, 393(M+H)<sup>+</sup> ;

- 15 HPLC保持時間 (分) : 3.29。

実施例 31 (5) :

- 4 - { [5-オキソ-4 - (2-フェニルエチル) - 4, 5-ジヒドロ-1'H, 3H-スピロ [1, 4-ベンズオキサゼピン-2, 4'-ピペリジン] - 1'-イル] メチル } ベンゾニトリル

20

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 903(2M+H)<sup>+</sup>, 452(M+H)<sup>+</sup> ;

HPLC保持時間 (分) : 3.31。

実施例 31 (6) :

- 25 4-シクロペンチル-1' - [ (3, 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル ] - 3, 4-ジヒドロ-5H-スピロ [1,

4-ベンズオキサゼピン-2, 4'-ピペリジン]-5-オン

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 969(2M+H)<sup>+</sup>, 485(M+H)<sup>+</sup>, 201, 185 ;

HPLC保持時間 (分) : 3.29。

5 実施例 31 (7) :

4-シクロペンチル-1' - (4-メトキシベンジル) - 3, 4-ジヒドロ-5H-スピロ [1, 4-ベンズオキサゼピン-2, 4'-ピペリジン] - 5-オン

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 841(2M+H)<sup>+</sup>, 421(M+H)<sup>+</sup> ;

10 HPLC保持時間 (分) : 3.27。

実施例 31 (8) :

4-(シクロヘキシルメチル)-1' - (3-フェニルプロピル) - 3, 4-ジヒドロ-5H-スピロ [1, 4-ベンズオキサゼピン-2, 4'-ピペリジン] - 5-オン

15

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 893(2M+H)<sup>+</sup>, 447(M+H)<sup>+</sup> ;

HPLC保持時間 (分) : 3.51。

実施例 31 (9) :

20 4-(シクロヘキシルメチル)-1' - [(3, 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル] - 3, 4-ジヒドロ-5H-スピロ [1, 4-ベンズオキサゼピン-2, 4'-ピペリジン] - 5-オン

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 513(M+H)<sup>+</sup>, 201, 185 ;

HPLC保持時間 (分) : 3.45。

25

実施例 31 (10) :



1' -ヘプチル-4-プロピル-3, 4-ジヒドロ-5H-スピロ [1, 4-ベンズオキサゼピン-2, 4'-ピペリジン] -5-オン

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 745(2M+H)<sup>+</sup>, 373(M+H)<sup>+</sup>;

HPLC保持時間 (分) : 3.4。

5

実施例 31 (11) :

4- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -1' - (3-フェニルプロピル)-3, 4-ジヒドロ-5H-スピロ [1, 4-ベンズオキサゼピン-2, 4'-ピペリジン] -5-オン

10 Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 436(M+H)<sup>+</sup>, 218;

HPLC保持時間 (分) : 3.05。

実施例 32 :

4-ベンジル-1' - (シクロペンチルカルボニル) -3, 4-ジヒドロ-5H-スピロ [1, 4-ベンズオキサゼピン-2, 4'-ピペリジン] -5-オン

実施例 30 で製造した化合物 (0.010mmol) のジクロロエタン (0.7mL) 溶液に、シクロペンタンカルボニルクロライド (0.020mmol) およびポリ (4-ビニルピリジン) (2% cross-linked、アルドリッチ社製、CAS#9017-40-7) (5.3mg) を加え、終夜 25℃ で攪拌した。反応混合物に PS-trisamine (アルゴノート社製、製品番号 800229、loading ; 4.36mmol/g) (6.9mg) を加え、25℃ で終夜攪拌後、ろ過し、濃縮することにより以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 837(2M+H)<sup>+</sup>, 419(M+H)<sup>+</sup>;

25 HPLC保持時間 (分) : 3.82。

## 実施例 33 :

4-ベンジル-N-シクロペンチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1',  
H, 3H-スピロ [1, 4-ベンズオキサゼピン-2, 4'-ピペリジン]  
-1'-カルボキサミド

- 5 実施例 30 で製造した化合物 (0.010mmol) のジクロロエタン (0.7mL) 溶液に、シクロペンチルイソシアナート (0.020mmol) を加え、終夜 25℃ で攪拌した。反応混合物に、PS-trisamine (アルゴノート社製、製品番号 800229、loading ; 4.36mmol/g) (6.9mg) を加え、25℃ で終夜攪拌後、ろ過し、濃縮することにより以下の物性値を有する本発明化合物を得た。
- 10 Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 867(2M+H)<sup>+</sup>, 434(M+H)<sup>+</sup>;  
HPLC 保持時間 (分) : 3.69。

## 実施例 34 :

- 9-ベンジル-1-ブチル-3-(シクロヘキシルメチル)-2-チア-1,  
15 3, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン-2, 2-ジオキシド

- 参考例 12 で製造した化合物 (183.8mg) の無水ジクロロメタン (6mL) 溶液に、アルゴン下、-78℃ で、ジイソプロピルエチルアミン (0.422mL) および塩化スルフリル (35.1μL) を加え、0℃ で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (0.9mg) を得た。
- 20

TLC : Rf 0.59 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.82-0.98(m, 2H), 0.92(t, J = 7.2Hz, 3H), 1.16-1.38(m, 8H),  
25 1.46-1.60(m, 2H), 1.60-1.92(m, 7H), 1.98-2.11(m, 2H), 2.16-2.28(m, 2H),  
2.70-2.80(m, 2H), 2.88(d, J = 7.2Hz, 2H), 3.04-3.16(m, 2H), 3.41-3.49(m, 2H), 3.52(s,

2H), 7.20-7.40(m, 5H) ;

M a s s : M A L D I (Pos.) m/z 448(M+H)<sup>+</sup>.

参考例 1 7 :

5 2- (1-ベンジル-4-ピペリジニリデン) エタノール

参考例 7 で製造した化合物 (7.15 g) の無水テトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、アルゴン下、-78℃で、水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (1.01M, 88 mL) を滴下し、3時間攪拌した。メタノールを加え 1時間攪拌後、不溶物をろ去し、ろ液を濃縮し、以下の物性値を有する表題化合物 (5.21 g) を得た。

T L C : R f 0.50 (酢酸エチル : メタノール : トリエチルアミン = 20 : 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.11-7.39(m, 5H), 5.41(t, J = 7.1Hz, 1H), 4.14(d, J = 7.1Hz, 2H), 3.51(s, 2H), 2.40-2.50(m, 4H), 2.28-2.38(m, 2H), 2.21-2.28(m, 2H)。

15

参考例 1 8 :

2- (1-ベンジル-4-ピペリジニリデン) エチル 2, 2, 2-トリクロロエタンイミドアート

参考例 1 7 で製造した化合物 (4.90 g) の無水テトラヒドロフラン (60 mL) 溶液に、アルゴン下、0℃で水素化ナトリウム (60% in oil, 180 mg) を加え 15 分間攪拌後、トリクロロアセトニトリル (2.70 mL) を加え、0℃でさらに 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、1 N 塩酸で中和後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、以下の物性値を有する表題化合物 (6.25 g) を得た。

T L C : R f 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.25(s, 1H), 7.22-7.36(m, 5H), 5.47(t, J = 7.1Hz, 1H), 4.80(d, J = 7.1Hz, 2H), 3.51(s, 2H), 2.42-2.51(m, 4H), 2.33-2.41(m, 2H), 2.24-2.32(m, 2H)。

参考例 19 :

- 5 N- (1-ベンジル-4-ビニル-4-ピペリジニル) -2, 2, 2-トリ  
クロロアセタミド

参考例 19 で製造した化合物 (6.10 g) のキシレン (100 mL) 溶液を、  
140°C で 17 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 → 3 :  
10 1) で精製し、以下の物性値を有する表題化合物 (1.94 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.21-7.39(m, 5H), 6.40(s, 1H), 5.94(dd, J = 17.4, 10.8Hz, 1H),  
5.20(d, J = 17.4Hz, 1H), 5.18(d, J = 10.8Hz, 1H), 3.52(s, 2H), 2.66-2.78(m, 2H),  
2.11-2.29(m, 4H), 1.84-1.98(m, 2H) ;

- 15 Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 366, 364, 362(M+H)<sup>+</sup>, 200。

参考例 20 :

1-ベンジル-4-ビニル-4-ピペリジナミド

参考例 19 で製造した化合物 (170 mg) のメタノール (3 mL) 溶液  
20 に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、60°C で 5 時間攪拌した。  
反応混合物を濃縮後、水を加えジクロロメタンにて抽出した。有機層を硫酸  
ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト  
グラフィー (酢酸エチル : メタノール : トリエチルアミン = 20 : 2 : 1)  
で精製し、以下の物性値を有する表題化合物 (38 mg) を得た。

- 25 TLC : R<sub>f</sub> 0.26 (クロロホルム : メタノール : 28% アンモニア水 = 80 :  
10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.20-7.39(m, 5H), 5.92(dd, J = 17.5, 10.7Hz, 1H), 5.14(d, J = 17.5Hz, 1H), 5.02(d, J = 10.1Hz, 1H), 3.55(s, 2H), 2.38-2.66(m, 4H), 1.73-1.86(m, 2H), 1.34-1.58(m, 2H)。

5 参考例 21 :

1-ベンジル-N-ブチル-4-ビニル-4-ピペリジンアミン

参考例 20 で製造した化合物 (250 mg) のジクロロメタン (6 mL) 溶液に、ブタナール (0.104 mL) および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (292 mg) を加え、0℃で2時間攪拌した。反応混合物に2N水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール : トリエチルアミン = 50 : 5 : 1) で精製し、以下の物性値を有する表題化合物 (268 mg) を得た。

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (酢酸エチル : メタノール : トリエチルアミン = 20 : 2 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.20-7.36(m, 5H), 5.64(dd, J = 17.7, 10.9Hz, 1H), 5.14(dd, J = 10.9Hz, 1.3Hz, 1H), 5.03(dd, J = 17.7Hz, 1.3Hz, 1H), 3.50(s, 2H), 2.35-2.51(m, 6H), 1.68-1.80(m, 2H), 1.57-1.68(m, 2H), 1.25-1.48(m, 5H), 0.90(t, J = 7.1Hz, 3H)。

20 参考例 22 :

N-(1-ベンジル-4-ビニル-4-ピペリジニル)-N-ブチル-N'-(シクロヘキシルメチル)ウレア

25 シクロヘキシル酢酸 (300 mg) のトルエン (5 mL) 溶液に、0℃でトリエチルアミン (0.287 mL) およびジフェニルホスホリルアジド (0.498 mL) を加え、室温で1時間、100℃で2時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥した。ここ

に参考例 21 で製造した化合物 (200 mg) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルのみ→酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=100:5:1) で精製し、以下の物性値を有する表題化合物 (253 mg) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.67 (酢酸エチル:メタノール:トリエチルアミン=20:2:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.22-7.33(m, 5H), 6.13(dd, J = 17.7, 10.9Hz, 1H), 5.22(dd, J = 10.9, 1.0Hz, 1H), 5.14(dd, J = 17.7, 1.0Hz, 1H), 4.62-4.70(m, 1H), 3.49(s, 2H), 3.21-3.32(m, 2H), 3.01(t, J = 6.6Hz, 2H), 2.52-2.63(m, 2H), 2.31-2.42(m, 2H), 2.06-2.22(m, 4H), 1.50-1.79(m, 7H), 1.06-1.49(m, 6H), 0.93(t, J = 7.3Hz, 3H), 0.83-0.94(m, 2H) ;

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 412(M+H)<sup>+</sup>, 200.

#### 15 実施例 35 :

8-ベンジル-1-ブチル-3-(シクロヘキシルメチル)-4-メチル-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2-オン

参考例 22 で製造した化合物 (20 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (0.4 mL) 溶液にアルゴン下、0℃で水素化ナトリウム (60% in oil, 7.8 mg) を加え、80℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、メタノールを 0℃で加えた後、さらに濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (15.6 mg) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.52 (ヘキサン:酢酸エチル=1:2)

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.21-7.39(m, 5H), 3.48(s, 2H), 3.42-3.52(m, 1H), 3.32-3.42(m, 1H), 3.23-3.32(m, 1H), 2.82-2.92(m, 2H), 2.69-2.81(m, 1H), 2.60(dd, J = 13.8, 5.6Hz,

1H), 2.01-2.13(m, 1H), 1.83-1.92(m, 1H), 1.58-1.79(m, 9H), 1.09-1.58(m, 10H),  
1.01(d, J = 6.2Hz, 3H), 0.90(t, J = 7.1Hz, 3H) ;

M a s s : E S I (Pos., 20V) m/z 823(2M+H)<sup>+</sup>, 412(M+H)<sup>+</sup>.

### 5 実施例 36 :

3- (3-アミノプロピル) -9- (2-フェニルエチル) -1-プロピル  
-1, 3, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン-2-オン

実施例 22 (1) で製造した化合物 (12.0mg) に 4 N 塩化水素/酢酸エチル  
10 ノール (0.1mL) を加えて 3 時間攪拌した後、濃縮し、以下の物性値を有する  
本発明化合物 (9.3mg) を得た。

T L C : R f 0.44 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 5 :  
1 : 0.1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.91(t, J = 7.5Hz, 3H), 1.26-1.32(m, 2H), 1.48-1.64(m, 4H),  
15 1.84-1.98(m, 4H), 2.16-2.23(m, 2H), 2.30-2.48(m, 2H), 2.84-2.94(m, 2H),  
3.02-3.70(m, 2H), 7.20-7.40(m, 5H) ;

M a s s : M A L D I (Pos.) m/z 373(M+H)<sup>+</sup>.

### 実施例 37 :

20 フェニルメチル {3- [2-オキソ-9- (2-フェニルエチル) -1-プロ  
ピル-1, 3, 9-トリアザスピロ [5. 5] ウンデカン-3-イル] プロ  
ピル} カーバメート

実施例 36 で製造した化合物 (9.3mg) の水 (2.5mL) 溶液に、0℃で炭  
酸ナトリウム (13.22mg) およびベンジルオキシカルボニルクロリド (0.01782  
25 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで  
抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣を

プレパラティブ薄層クロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝9：

1）で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物（6.3mg）を得た。

TLC：Rf 0.63（クロロホルム：メタノール＝9：1）；

NMR（CD<sub>3</sub>OD）：δ 0.87(t, J=7.2Hz, 3H), 1.26-1.36(m, 2H), 1.44-1.62(m, 4H),

5 1.67(quint, J = 6.3Hz, 2H), 1.94-2.15(m, 4H), 2.20-2.34(m, 2H), 2.56-2.66(m, 2H),

2.76-2.85(m, 2H), 2.88-3.00(m, 2H), 3.10(t, J = 6.3Hz, 2H), 3.15-3.25(m, 2H),

3.26-3.37(m, 2H), 5.05(s, 2H), 7.14-7.40(m, 10H)；

Mass：MALDI（Pos.）m/z 507(M+H)<sup>+</sup>。

#### 10 参考例23：

tert-ブチル 4-（2-エトキシ-2-オキソエチリデン）-1-ピペリジンカルボキシレート

N-ベンジル-4-ピペリドンの代わりにN-（tert-ブトキシカルボニル）-4-ピペリドンを用いて参考例7と同様の操作をし、以下の物性値を有す

15 る表題化合物を得た。

TLC：Rf 0.26（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；

NMR（CDCl<sub>3</sub>）：δ 5.71(s, 1H), 4.16(q, J = 7.1Hz, 2H), 3.41-3.57(m, 4H),

2.88-2.99(m, 2H), 2.23-2.33(m, 2H), 1.47(s, 9H), 1.28(t, J = 7.1Hz, 3H)。

#### 20 参考例24：

tert-ブチル 4-（2-ヒドロキシエチリデン）-1-ピペリジンカルボキシレート

参考例23で製造した化合物（24.4g）の無水テトラヒドロフラン（250 mL）溶液に、アルゴン下、-78℃で水素化ジイソブチルアルミニウム（1.01

25 Mヘキサン溶液，224 mL）を滴下し、2時間攪拌した。反応液を氷冷した

1N塩酸にあげ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥後、濃縮し、以



下の物性値を有する表題化合物 (19.5 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.25 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  5.49(t, J = 7.0Hz, 1H), 4.18(d, J = 7.0Hz, 2H), 3.37-3.49(m, 4H), 2.23-2.31(m, 2H), 2.15-2.22(m, 2H), 1.47(s, 9H)。

5

参考例 25 :

tert-ブチル 4- { 2- [ (2, 2, 2-トリクロロエタンイミドイル) オキシ] エチリデン } -1-ピペリジンカルボキシレート

- 参考例 24 で製造した化合物 (19.5 g) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液に、アルゴン下、0℃で、水素化ナトリウム (60% in oil, 377 mg) を加え 30 分間攪拌後、トリクロロアセトニトリル (9.03 mL) を加え、0℃でさらに 2 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、以下の物性値を有する表題化合物 (25.6 g) を得た。

15

TLC : R<sub>f</sub> 0.60 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8.28(s, 1H), 5.57(t, J = 7.0Hz, 1H), 4.82(d, J = 7.0Hz, 2H), 3.39-3.49(m, 4H), 2.28-2.36(m, 2H), 2.18-2.26(m, 2H), 1.47(s, 9H)。

20 参考例 26 :

tert-ブチル 4- [ (トリクロロアセチル) アミノ ] -4-ビニル-1-ピペリジンカルボキシレート

- 参考例 25 で製造した化合物 (5.20 g) のキシレン (100 mL) 溶液を、130℃で 1 日間加熱還流した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で精製し、以下の物性値を有する表題化合物 (4.77 g) を得た。

25

TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  6.46(s, 1H), 5.94(dd, J = 17.4Hz, 10.8Hz, 1H), 5.24(d, J = 10.8Hz, 1H), 5.25(d, J = 17.4Hz, 1H), 3.73-3.91(m, 2H), 3.07-3.21(m, 2H), 2.10-2.26(m, 2H), 1.74-1.88(m, 2H), 1.42-1.50(m, 9H)。

5

参考例 27 :

tert-ブチル 4-アミノ-4-ビニル-1-ピペリジンカルボキシレート

参考例 26 で製造した化合物 (500 mg) のメタノール (5 mL) 溶液に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、60℃で7時間攪拌した。

- 10 反応液を濃縮後、水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール : トリエチルアミン = 100 : 10 : 1) で精製し、以下の物性値を有する表題化合物 (282 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.48 (酢酸エチル : メタノール : トリエチルアミン = 20 : 2 : 1) ;

15

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  5.90(dd, J = 17.5, 10.7Hz, 1H), 5.14(d, J = 17.5Hz, 1H), 5.05(d, J = 10.7Hz, 1H), 3.51-3.65(m, 2H), 3.33-3.44(m, 2H), 1.59-1.72(m, 2H), 1.46(s, 9H), 1.21-1.44(m, 2H)。

- 20 参考例 28 :

tert-ブチル 4-(ブチルアミノ)-4-ビニル-1-ピペリジンカルボキシレート

参考例 27 で製造した化合物 (2.23 g) のジクロロメタン (40 mL) 溶液に、ブタナール (0.933 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。ここに水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (2.50 g) を0℃で加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性にした後、

25

ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝１０：１）で精製し、以下の物性値を有する表題化合物（２．６０ｇ）を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.36（酢酸エチル：メタノール＝１０：１）；

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.62(dd, J = 17.7, 10.9Hz, 1H), 5.19(d, J = 10.9Hz, 1H), 5.03(d, J = 17.7Hz, 1H), 3.35-3.53(m, 4H), 2.37-2.45(m, 2H), 1.68-1.79(m, 1H), 1.49-1.67(m, 4H), 1.45(s, 9H), 1.26-1.44(m, 2H), 0.85-1.00(m, 2H), 0.90(t, J = 7.1Hz, 3H)。

10 参考例 29 :

tert-ブチル 4-（ブチル { [（シクロヘキシルメチル）アミノ] カルボニル } アミノ）-4-ビニル-1-ピペリジンカルボキシラート

- シクロヘキシルイソシアナート（０．３５Ｍトルエン溶液，１０．１ｍＬ）に、参考例 28 で製造した化合物（５００ｍｇ）を加え室温で２時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１０：１→４：１）で精製し、以下の物性値を有する表題化合物（６１５ｍｇ）を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.24（ヘキサン：酢酸エチル＝３：１）；

- 20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 6.14(dd, J = 17.8, 10.8Hz, 1H), 5.25(dd, J = 10.8Hz, 0.7Hz, 1H), 5.16(dd, J = 17.8Hz, 0.7Hz, 1H), 4.60-4.67(m, 1H), 3.55-3.69(m, 2H), 3.15-3.31(m, 4H), 3.03(t, J = 5.7Hz, 2H), 1.98-2.18(m, 2H), 1.62-1.77(m, 4H), 1.48-1.62(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.11-1.37(m, 9H), 0.94(t, J = 7.1Hz, 3H), 0.81-0.92(m, 2H)。

25 参考例 30 :

tert-ブチル 4- [ { [アリル（シクロヘキシルメチル）アミノ] カルボニル

ル} (ブチル) アミノ] - 4 - ビニル - 1 - ピペリジンカルボキシラート

参考例 29 で製造した化合物 (500 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液にアルゴン下、臭化アリル (1.02 mL) および水素化ナトリウム (60% in oil, 238 mg) を加え、50℃で2時間攪拌した。0℃  
5 で水を加えそのまま濃縮した。残渣に水を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 1) で精製し、以下の物性値を有する表題化合物 (500 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.68 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 6.31(dd, J = 17.9, 11.0Hz, 1H), 5.66-5.83(m, 1H), 4.99-5.28(m, 4H), 3.91-4.08(m, 2H), 3.24-3.49(m, 4H), 2.97-3.18(m, 2H), 2.86-2.96(m, 2H), 1.96-2.11(m, 2H), 1.58-1.75(m, 8H), 1.45(s, 9H), 1.38-1.45(m, 1H), 1.09-1.30(m, 6H), 0.82-0.97(m, 2H), 0.86(t, J = 7.2Hz, 3H)。

15 実施例 38 :

tert-ブチル 7-ブチル-9-(シクロヘキシルメチル)-8-オキソ-3, 7, 9-トリアザスピロ [5. 6] ドデカ-11-エン-3-カルボキシラート

参考例 30 で製造した化合物 (1.07 g) のジクロロメタン (232 mL) 溶  
20 液にアルゴン下、Grubbs' 触媒 (ベンジリデン [1, 3-ビス (メシチレン) - 2-イミダゾリジニリデン] トリシクロヘキシルホスフィン ルテニウム (IV) ジクロリド, 787 mg) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 → 6 : 1) で精製し、以下の物性値を有  
25 する本発明化合物 (115 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  5.95(d, J = 11.1Hz, 1H), 5.78-5.89(m, 1H), 3.50(t, J = 7.3Hz, 2H), 3.21(d, J = 7.3Hz, 2H), 3.10-3.18(m, 4H), 2.97-3.10(m, 2H), 1.92-2.08(m, 2H), 1.52-1.80(m, 9H), 1.46(s, 9H), 1.09-1.41(m, 6H), 0.92-1.05(m, 2H), 0.88(t, J = 7.3Hz, 3H) ;

5 Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 434(M+H)<sup>+</sup>, 378。

#### 実施例 39 :

7-ブチル-9-(シクロヘキシルメチル)-3, 7, 9-トリアザスピロ  
[5. 6] ドデカン-11-エン-8-オン

10 実施例 38 で製造した化合物 (108 mg) の酢酸エチル (1.0 mL) 溶液に、4 N 塩化水素/酢酸エチル溶液 (3.0 mL) を加え、0 °C で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣にジクロロメタンおよび 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。ジクロロメタンで抽出し、有機層を乾燥後濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物 (83 mg) を得た。

15 TLC : Rf 0.38 (クロロホルム : メタノール : 28 % アンモニア水 = 80 : 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  6.03(d, J = 11.0Hz, 1H), 5.75-5.84(m, 1H), 3.71(dd, J = 5.1, 1.7Hz, 2H), 3.50(t, J = 7.3Hz, 2H), 3.13(d, J = 7.0Hz, 2H), 2.97-3.07(m, 2H), 2.80-2.91(m, 2H), 1.94-2.07(m, 2H), 1.83-1.95(m, 2H), 1.53-1.81(m, 8H),  
20 1.09-1.52(m, 5H), 0.89-1.05(m, 2H), 0.89(t, J = 7.2Hz, 3H) ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 334(M+H)<sup>+</sup>, 235。

#### 実施例 40 :

7-ブチル-9-(シクロヘキシルメチル)-3, 7, 9-トリアザスピロ  
25 [5. 6] ドデカン-8-オン

実施例 39 で製造した化合物 (25 mg) のメタノール (1.0 mL) 溶液に、

10%パラジウム／炭素（wet, 5.0mg）を加え、水素雰囲気下、室温で12時間攪拌した。触媒をセライト（商品名）でろ去後、ろ液を濃縮し、以下の物性値を有する本発明化合物（25mg）を得た。

5 TLC: Rf 0.29（クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水＝80：10：1）；

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  3.50(t, J=7.3Hz, 2H), 3.25-3.36(m, 2H), 3.21(d, J=7.1Hz, 2H), 3.06-3.17(m, 2H), 2.79-2.93(m, 2H), 1.96-2.14(m, 4H), 1.40-1.88(m, 10H), 1.07-1.40(m, 7H), 0.91-1.06(m, 2H), 0.91(t, J=7.0Hz, 3H)；

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 336(M+H)<sup>+</sup>。

10

実施例41：

3-ベンジル-7-ブチル-9-(シクロヘキシルメチル)-3,7,9-トリアザスピロ[5.6]ドデカン-8-オン

15 実施例40で製造した化合物（22mg）のジクロロメタン（0.5mL）溶液に、ベンズアルデヒド（0.0133mL）を加え、室温で10分間攪拌し、ここに水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム（28mg）を加え、さらに4時間攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、アルカリ性とした後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：2  
20 →酢酸エチル：メタノール＝30：1）で精製し、以下の物性値を有する本発明化合物（7.8mg）を得た。

TLC: Rf 0.37（酢酸エチル：メタノール＝10：1）；

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.18-7.35(m, 5H), 3.50(s, 2H), 3.20-3.37(m, 2H), 3.04-3.18(m, 4H), 2.67-2.81(m, 2H), 2.02-2.20(m, 4H), 1.49-1.88(m, 10H), 1.10-1.50(m, 9H), 0.87-1.04(m, 2H), 0.88(t, J=7.0Hz, 3H)；

Mass: ESI (Pos., 20V) m/z 426(M+H)<sup>+</sup>。

実施例 41 (1) :

3-ベンジル-7-ブチル-9-(シクロヘキシルメチル)-3, 7, 9-  
トリアザスピロ[5. 6]ドデカ-11-エン-8-オン

- 5 実施例 40 で製造した化合物の代わりに実施例 39 で製造した化合物を用いて、実施例 41 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.56 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

- 10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.20-7.36(m, 5H), 5.94(d, J = 11.2Hz, 1H), 5.67-5.78(m, 1H),  
3.68(dd, J = 4.9, 1.5Hz, 2H), 3.51(s, 2H), 3.21(t, J = 7.0Hz, 2H), 3.11(d, J = 7.0Hz,  
2H), 2.65-2.76(m, 2H), 2.22-2.36(m, 2H), 2.08-2.21(m, 2H), 1.55-1.82(m, 8H),  
1.37-1.50(m, 2H), 1.07-1.36(m, 5H), 0.83-1.00(m, 2H), 0.88(t, J = 7.3Hz, 3H) ;

Mass : ESI (Pos., 20V) m/z 424(M+H)<sup>+</sup>.

- 15 参考例 31 :

tert-ブチル 4-[ブチル(2-イソブチルアクリロイル)アミノ]-4-  
ビニル-1-ピペリジンカルボキシラート

- 参考例 28 で製造した化合物 (85 mg) のジクロロメタン (2.0 mL) 溶  
液に、トリエチルアミン (0.070 mL) および 2-クロロカルボニル-4-メ  
20 チル-1-ペンテン (67 mg) を 0℃ で加えた。反応混合物を 0℃ で 3 時  
間攪拌し、メタノール (0.10 mL) を加え、濃縮した。得られた残渣をシリカ  
ゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で精製し、  
以下の物性値を有する標題化合物 (92 mg) を得た。

TLC : Rf 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

- 25 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  6.31(dd, J=17.8, 11.0Hz, 1H), 5.01-5.22(m, 4H), 3.56-3.75(m,  
2H), 3.15-3.36(m, 4H), 2.09-2.20(m, 4H), 2.09(d, J=7.1Hz, 2H), 1.71-1.87(m, 1H),

1.47-1.59(m, 2H), 1.46(s, 9H), 1.12-1.30(m, 2H), 0.93(d, J=6.6Hz, 6H), 0.88(t, J=7.3Hz, 3H)。

#### 実施例 4 2 :

- 5 tert-ブチル 1-ブチル-3-イソブチル-2-オキソ-1, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカー 3-エン-8-カルボキシラート

参考例 3 1 で製造した化合物 (63 mg) のトルエン (6.4 mL) 溶液に Grubbs' 触媒 (ベンジリデン [1, 3-ビス (メシチレン) -2-イミダゾリジニリデン] トリシクロヘキシルホスフィン ルテニウム (IV) ジクロリド, 68 mg) を加え、80℃で4時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で精製することにより、以下の物性値を有する標題化合物 (56 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.01(s, 1H), 4.18-4.29(m, 2H), 3.17-3.28(m, 2H), 2.87-3.01(m, 2H), 2.17(dd, J=7.1, 1.2Hz, 2H), 1.83-2.04(m, 4H), 1.52-1.66(m, 2H), 1.49(s, 9H), 1.25-1.40(m, 3H), 0.93(t, J=7.3Hz, 3H), 0.91(d, J=6.6Hz, 6H)。

#### 実施例 4 3 :

- 20 1-ブチル-3-イソブチル-1, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカー 3-エン-2-オン・塩酸塩

実施例 3 8 で製造した化合物の代わりに実施例 4 2 で製造した化合物を用いて、実施例 3 9 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 25 TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (クロロホルム : メタノール : 28%アンモニア水 = 80 : 10 : 1) ;



NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  6.98(s, 1H), 3.41-3.54(m, 2H), 3.25-3.34(m, 2H), 2.98-3.14(m, 2H), 2.34-2.51(m, 2H), 2.17(dd, J=7.1, 1.1Hz, 2H), 1.85-2.01(m, 1H), 1.55-1.69(m, 2H), 1.41-1.52(m, 2H), 1.30-1.41(m, 2H), 0.93(t, J=7.2Hz, 3H), 0.91(d, J=7.0Hz, 6H)。

5 実施例 44 :

8-ベンジル-1-ブチル-3-イソブチル-1, 8-ジアザスピロ [4.5] デカ-3-エン-2-オン

実施例 40 で製造した化合物の代わりに実施例 43 で製造した化合物を用いて、実施例 41 と同様の操作を行い、以下の物性値を有する本発明化合物  
10 を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.23-7.41(m, 5H), 7.00(s, 1H), 3.59(s, 2H), 3.20-3.30(m, 2H), 2.89-3.01(m, 2H), 2.17-2.37(m, 4H), 2.14(dd, J=7.1, 1.2Hz, 2H), 1.84-2.01(m, 1H), 1.53-1.65(m, 2H), 1.23-1.41(m, 4H), 0.92(t, J=7.2Hz, 3H), 0.90(d, J=6.6Hz, 6H)。

15

生物学の実施例 :

一般式 (I) で示される本発明化合物が、CCR5 拮抗活性または CCR2 拮抗活性を有することは、例えば、以下の実験で証明された。全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、遺伝子高発現細胞を作製し、常法  
20 となっている方法を活用した。また、本発明の測定方法は、以下のように、本発明化合物を評価するために、測定精度の向上および／または測定感度の改良を加えたものである。以下に詳細な実験方法を示す。

[実験方法]

25 (1) ヒト CCR5 遺伝子の単離

ヒト胎盤 cDNA は、Marathon cDNA amplification kit (Clontech) を用いて

作製した。PCRプライマーである hCCR5XbaI-F1 : 5' -AGCTAGTCTAGATCCGTTCCCCTACAAGAAACTCTCC-3' (配列番号1) および hCCR5XbaI-R1 : 5' -AGCTAGTCTAGAGTGCACAAC TCTGACTGGGTCA CCA-3' (配列番号2) は、

5 GenBank U54994 の配列に基き設計した。

ヒト胎盤 cDNA を鋳型として、Ex Taq (Takara) を用いて、PCR 反応 (95℃で2分→ [95℃で30秒、60℃で45秒、72度で1分] × 35回) を行なった。増幅した PCR 産物を、1%アガロースゲル電気泳動後、QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN) を用いて精製し、制限酵素 XbaI で切断  
10 した。切断した断片を、発現ベクター pEF-BOS-bsr に DNA Ligation Kit Ver.2 (Takara) を用いて連結し、大腸菌 DH5a に形質転換した。このプラスミド pEF-BOS-bsr/hCCR5 を調製し、DNA 配列を確認した。

#### (2) CHO細胞の培養

CHO-dhfr(-) は、Ham's F-12 (ウシ胎児血清 (10%)、ペニシリン (50 U /m l)、ストレプトマイシン (50 mg /m l) 含有) を用いて培養した。  
15 また、形質導入した細胞は、前記にブラスチサイジン (5 mg /m l) を添加し、培養した。

#### (3) CHO細胞への形質導入

DMRIE-C reagent (Gibco BRL) を用いて、プラスミド pEF-BOS-bsr/hCCR5  
20 を CHO-dhfr(-)細胞に形質導入した。48時間後、5 mg /m l のブラスチサイジンを含む培地に交換して選択を行ない、安定過剰発現細胞を樹立した。

#### (4) RANTES と CCR5 の結合 (RANTES の Ca イオン一過性上昇誘導活性) に対する阻害実験

樹立したヒト CCR5 安定過剰発現 CHO 細胞 (CCR5 / CHO 細胞)  
25 を、Ham's F-12 培地および FBS (10%) に懸濁し、96穴プレートに  $3.0 \times 10^6$  細胞 / 穴となるように巻き込んだ。37℃で1日培養した後、培養上

- 清を除去して、Ham's F-12 培地 (Fura-2AM (5  $\mu$ M)、Probenecid (2.5mM) およびHEPES (20mM; pH7.4) 含有) を80  $\mu$ l/穴添加し、遮光状態で、37℃で1時間インキュベートした。1×Hanks/HEPES (20mM; pH7.4) 溶液で2回洗浄した後、同溶液を100  $\mu$ l/穴添加した。
- 5 このFura-2AMを取り込んだCCR5/CHO細胞に対して、試験化合物を添加後3分経過時に、1×Hanks/HEPES (20mM; pH7.4) 溶液で希釈した組み換えヒトRANTES (PeproTech) を、最終濃度10nM添加した。ヒトRANTESによって誘導される細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の一過性上昇を、96穴用Ca<sup>2+</sup>検出器 (浜松ホトニクス) を用いて測定し、試験化合物の阻害
- 10 率 (%) を以下の計算式により算出した。

$$\text{阻害率} = \frac{(E_c - E_a)}{E_c} \times 100$$

E<sub>c</sub> : RANTESによるCa<sup>2+</sup>一過性上昇の測定値

E<sub>a</sub> : 試験化合物を添加した時のRANTESによるCa<sup>2+</sup>一過性上昇の測定値

- 15 その結果、本発明化合物は、10  $\mu$ Mで50%以上の阻害を示した。
- (5) MCP-1とCCR2の結合 (MCP-1のCaイオン一過性上昇誘導活性) に対する阻害実験

- ヒトCCR2を発現している細胞、例えばヒト単球細胞株THP-1 (ATCC No.TIB-202) をFBS (10%)、Fura2-AM (5  $\mu$ M)、Probenecid
- 20 (2.5mM) およびHEPES (20mM; pH7.4) を含むRPMI1640培地に5.0×10<sup>6</sup>細胞/mlとなるように懸濁し、遮光した状態で、37℃で30分間保温した。4～8倍の1×Hanks/HEPES (20mM; pH7.4) /Probenecid (2.5mM) を添加し、遮光した状態で、さらに37℃で30分間保温した。1×Hanks/HEPES (20mM; pH7.4) /Probenecid (2.5mM)
- 25 溶液で細胞を洗浄した後、同溶液で2.0×10<sup>6</sup>細胞/mlに再懸濁し、96

穴プレートに  $100\mu\text{l}$  添加した。試験化合物溶液を添加後、3分経過時に  $1\times\text{Hanks}/\text{HEPES}$  ( $20\text{mM}$ ;  $\text{pH}7.4$ ) /  $\text{Probenecid}$  ( $2.5\text{mM}$ ) で希釈した組換えヒト  $\text{MCP-1}$  ( $\text{PeproTech}$ ) を最終濃度  $30\text{nM}$  添加した。ヒト  $\text{MCP-1}$  により誘導される細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の一過性上昇を 96 穴用  $\text{Ca}^{2+}$  検出機 (浜松ホトニクス) を用いて測定し、試験化合物の阻害率 (%) を以下の計算式により算出した。

$$\text{阻害率} = \frac{(E_c - E_a)}{E_c} \times 100$$

$E_c$  :  $\text{MCP-1}$  による  $\text{Ca}^{2+}$  一過性上昇の測定値、

$E_a$  : 試験化合物を添加した時の  $\text{MCP-1}$  による  $\text{Ca}^{2+}$  一過性上昇の測定値。

10 その結果、本発明化合物は、 $\text{MCP-1}$  と  $\text{CCR2}$  の結合を阻害した。例えば、実施例 37 で製造した化合物は、 $10\mu\text{M}$  で 50% 以上の阻害を示した。

#### 製剤例 1 :

15 以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に  $50\text{mg}$  の活性成分を含有する錠剤 10 万錠を得た。

1-ブチル-3-イソブチル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン ( $5.0\text{kg}$ ) ; カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) ( $0.2\text{kg}$ ) ; ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) ( $0.1\text{kg}$ ) ; 微結  
20 晶セルロース ( $4.7\text{kg}$ ) 。

#### 製剤例 2 :

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、 $5\text{mL}$  ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中  $20\text{mg}$  の活性成分を含有するアンプル 10 万本を得た。

1-ブチル-3-イソブチル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン (2.0 k g) ; マンニトール (20 k g) ; 蒸留水 (500 L) 。

## 5 産業上の利用可能性

一般式 (I) で示される本発明化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグは、安全で低毒性であるので、医薬品原薬として利用可能であり、また、ケモカイン拮抗作用を有するので、各種炎症、自己免疫疾患、アレルギー疾患等の免疫

10 疾患またはH I V感染の予防および／または治療に有用である。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 (I)

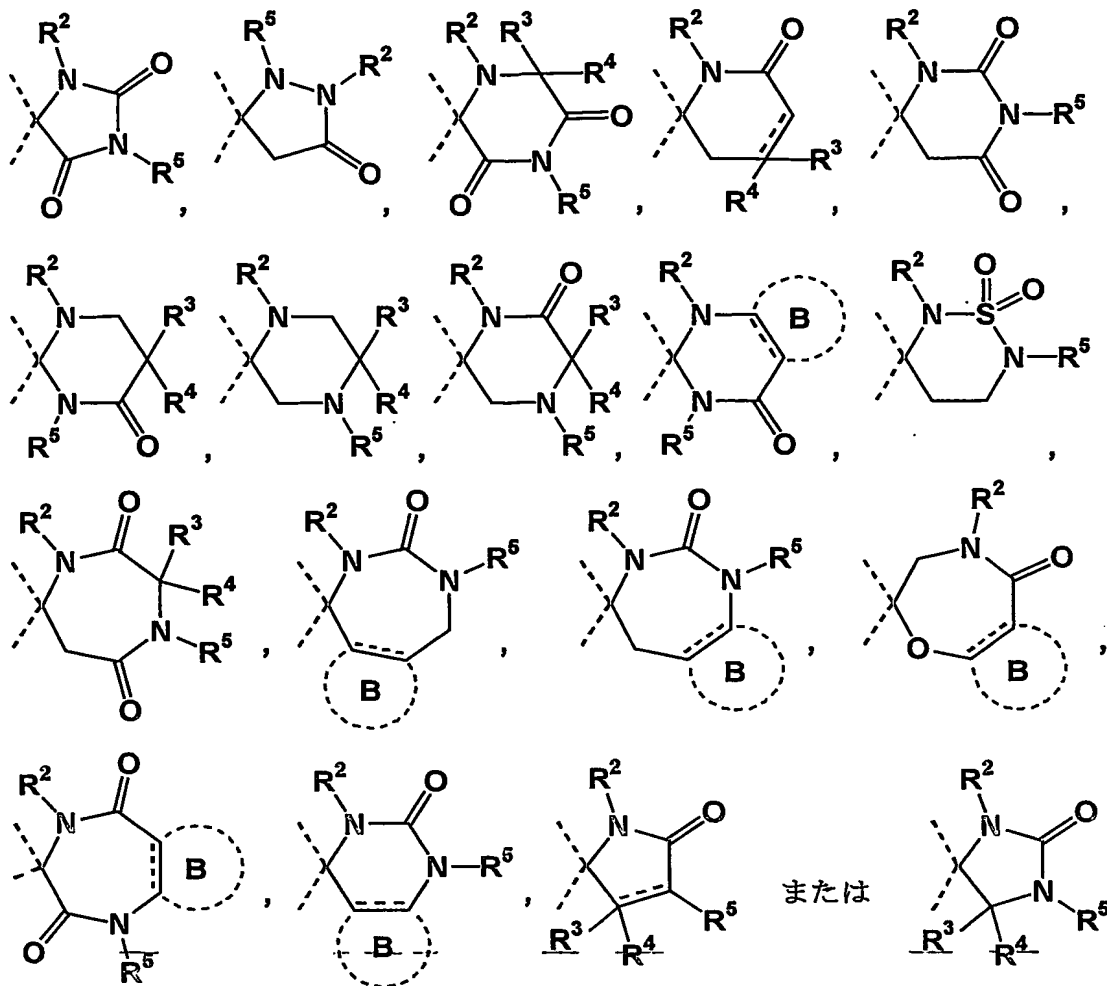


- 5 [式中、R<sup>1</sup>は水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい環状基を表わし、環Aは置換基を有していてもよい5～8員の環状基（ただし、3位でスピロ結合した2, 5-ジケトピペラジンを除く。）を表わし、環Aはさらに環Bと縮合していてもよく、環Bは置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環を表わす。]
- 10 で示されるスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ。

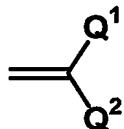
2. 環Aが、置換基を有していてもよい5～8員の複素環である請求の範囲1記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ。
- 15

3. 環Aが、置換基を有していてもよい5～8員の含窒素複素環である請求の範囲2記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ。
- 20

4. 環Aが、

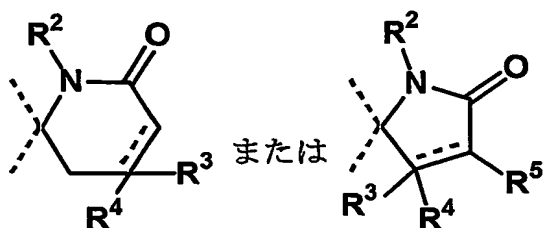


- [式中、 $\text{---}$  は一重結合または二重結合を表わし、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよい環状基を表わすか、 $R^3$ と $R^4$ は一緒になって、



(基中、 $Q^1$ および $Q^2$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていても

よいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよい環状基を表わす。)を表わし、環Bは置換基を有していてもよい3～8員の単環式炭素環または複素環を表わす。ただし、環Aが、



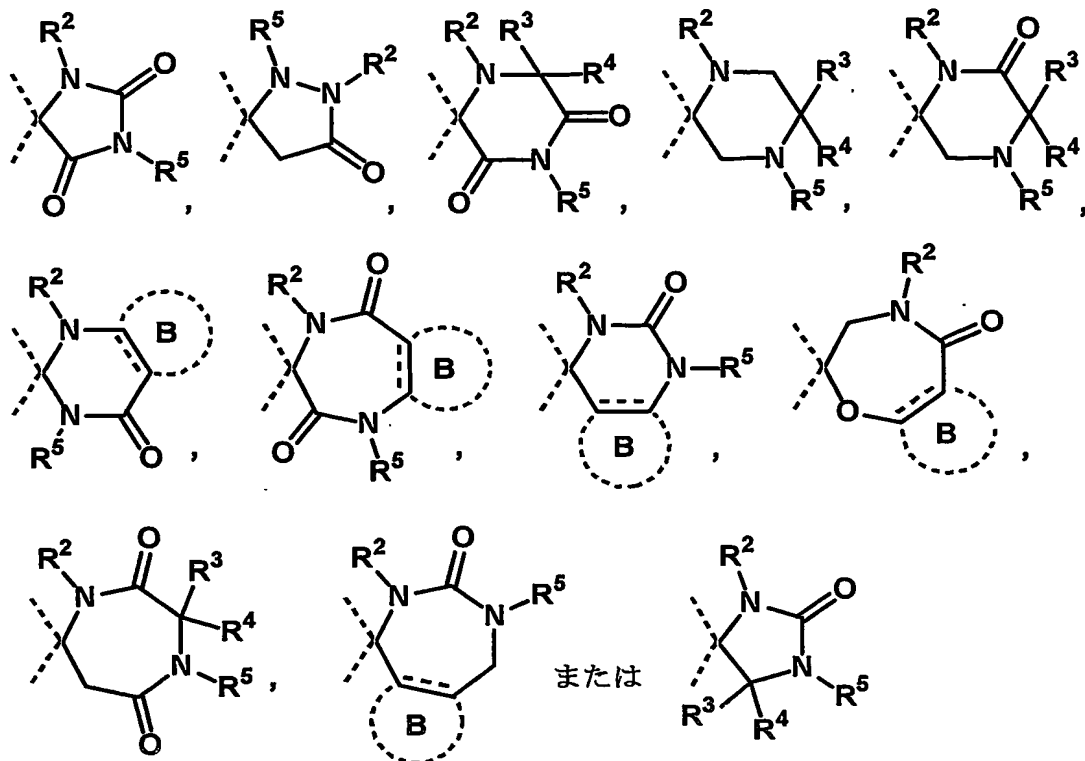
- 5    を表わす場合の $R^4$ は、 $\equiv$ が一重結合を表わすときのみ存在するものとする。]

で示される請求の範囲3記載のスピロペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ。

10

5.    環Aが、



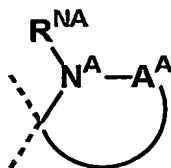


[式中、全ての記号は請求の範囲4の記載と同じ意味を表わす。]

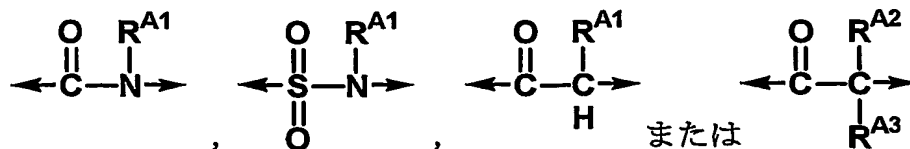
で示される請求の範囲4記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-  
 オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロド

5 ラッグ。

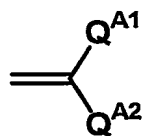
6. 環Aが、



[式中、 $N^A$ は窒素原子を表わし、 $R^{NA}$ は、置換基を有していてもよい脂肪  
 10 族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボ  
 キシ基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換基を有していても  
 よい環状基を表わし、 $A^A$ は、



- (式中、矢印は、N<sup>A</sup>と結合可能な位置を表わし、R<sup>A1</sup>、R<sup>A2</sup>およびR<sup>A3</sup>はそれぞれ独立して、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよい環状基を表わすか、R<sup>A2</sup>およびR<sup>A3</sup>は一緒になって、



- (基中、Q<sup>A1</sup>およびQ<sup>A2</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよい環状基を表わす。ただし、Q<sup>A1</sup>およびQ<sup>A2</sup>の少なくとも一方は、水素原子を表わさないものとする。) を表わす。]

- で示される請求の範囲3記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ。

7. R<sup>1</sup>が、置換基を有していてもよいC1～10の脂肪族炭化水素基である請求の範囲1記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ。

20

8. R<sup>1</sup>が、置換基を有していてもよい5～10員の単環または二環式の環状基である請求の範囲1記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ。

ラッグ。

9.  $R^1$ が、置換基を有していてもよい3～10員の単環または二環式の環状基によって置換された炭素数1～6のアルキル基である請求の範囲1記載  
5 のスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグ。

10. 請求の範囲1記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラ  
10 ッグを含有してなる医薬組成物。

11. ケモカイン受容体拮抗剤である請求の範囲10記載の医薬組成物。

12. ケモカイン受容体がCCR5である請求の範囲11記載の医薬組成  
15 物。

13. ヒト免疫不全ウイルス感染の予防および／または治療剤である請求の範囲10記載の医薬組成物。

20 14. 後天性免疫不全症候群の予防および／または治療剤である請求の範囲10記載の医薬組成物。

15. 後天性免疫不全症候群の病態進行抑制剤である請求の範囲10記載の医薬組成物。

25

16. ケモカイン受容体がCCR2である請求の範囲11記載の医薬組成物。

17. 動脈硬化または腎症の予防および／または治療剤である請求の範囲10記載の医薬組成物。

- 5 18. 請求の範囲1記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグと、プロテアーゼ阻害薬、逆転写酵素阻害薬、インテグラーゼ阻害薬、フュージョン阻害薬および／またはケモカイン阻害薬から選ばれる1種または2種以上とを組み合わせるなる医薬。

10

19. 請求の範囲1記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物におけるCCR5またはCCR2に起因する疾患の予防および／または治療方法。

15

~~20. CCR5またはCCR2に起因する疾患の予防および／または治療剤を製造するための請求の範囲1記載のスピロピペリジン化合物、その塩、そのN-オキシド体、その四級アンモニウム塩、その溶媒和物またはそれらのプロドラッグの使用。~~

20

## 配 列 表

## SEQUENCE LISTING

<110> ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

<120> Spiropiperidine compounds and pharmaceutical uses thereof

<130> ONF-4994PCT

<150> JP 2003-114188

<151> 2003-04-18

<160> 2

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Forward primer  
hCCR5Xbal

<400> 1

agctagtcta gatccgttcc cctacaagaa actctcc

37

<210> 2

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Reverse primer  
hCCR5Xbal

<400> 2

agctagtcta gaggcacaac ctctgactgg gtcacca

37

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005493

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D471/10, A61K31/438, 31/527, 31/5513, 45/06, A61P1/04,  
1/16, 3/10, 9/10, 11/00, 11/02, 11/06, 13/12, 17/00, 17/04,  
17/06, 19/02, 25/00, 27/02, 29/00, 31/18, 35/04, 37/02, 37/06,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D471/10, A61K31/438, 31/527, 31/5513, 45/06, A61P1/04,  
1/16, 3/10, 9/10, 11/00, 11/02, 11/06, 13/12, 17/00, 17/04,  
17/06, 19/02, 25/00, 27/02, 29/00, 31/18, 35/04, 37/02, 37/06,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CASONLINE REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/020721 A1 (Novartis AG.), 13 March, 2003 (13.03.03), & EP 1423391 A1	1-7, 9
X	WO 02/06234 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 24 January, 2002 (24.01.02), & EP 1302462 A1 & US 2003187023 A1	1-6
X	JP 11-512723 A (Eli Lilly and Co.), 02 November, 1999 (02.11.99), & US 6291469 B1	1-7, 10, 17
X	JP 49-72332 A (Sankyo Co., Ltd.), 12 July, 1974 (12.07.74), (Family: none)	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
08 July, 2004 (28.07.04)

Date of mailing of the international search report  
03 August, 2004 (03.08.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005493

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 49-13184 A (Sankyo Co., Ltd.), 05 February, 1974 (05.02.74), (Family: none)	1-6
X	JP 04-18092 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 January, 1992 (22.01.92), (Family: none)	1-6,10
X	JP 2003-104884 A (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 April, 2003 (09.04.03), & US 2002189124 A1	1-6,10,17
X	JP 08-512034 A (Bayer AG.), 17 December, 1996 (17.12.96), & WO 95/01358 A1	1-6
X	JP 2002-348288 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 04 December, 2002 (04.12.02)	1-16,18,20
P,X	WO 03/057698 A2 (Acadia Pharmaceuticals Inc., USA), 17 July, 2003 (17.07.03),	1-6
A	WO 02/074770 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 September, 2002 (26.09.02),	1-20

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005493

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.: 19  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 19 pertains to a method for treatment of the human body by therapy, which is a matter for which this International Searching Authority is not required to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005493

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 37/08, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 37/08, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

(Subject matter for search)

The compounds represented by the general formula (I) given in claim 1 involve an extremely wide range of compounds. However, the compounds which are disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT are limited to an extremely small part of the compounds claimed. Consequently, the compounds claimed are considered to be not supported by the description in the meaning of Article 6 of the PCT. Therefore, a search was made for the compounds specified in the description.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D471/10, A61K31/438, 31/527, 31/5513, 45/06, A61P1/04, 1/16, 3/10, 9/10, 11/00, 11/02, 11/06, 13/12, 17/00, 17/04, 17/06, 19/02, 25/00, 27/02, 29/00, 31/18, 35/04, 37/02, 37/06, 37/08, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D471/10, A61K31/438, 31/527, 31/5513, 45/06, A61P1/04, 1/16, 3/10, 9/10, 11/00, 11/02, 11/06, 13/12, 17/00, 17/04, 17/06, 19/02, 25/00, 27/02, 29/00, 31/18, 35/04, 37/02, 37/06, 37/08, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CASONLINE REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 03/020721 A1 (Novartis AG) 2003. 03. 13 & EP 1423391 A1	1-7, 9
X	WO 02/06234 A1 (武田薬品工業株式会社) 2002. 01. 24 & EP 1302462 A1 & US 2003187023 A1	1-6
X	JP 11-512723 A (イーライ リー アンド カンパニー) 1999. 11. 02 & US 6291469 B1	1-7, 10, 17
X	JP 49-72332 A (三共株式会社) 1974. 07. 12 (ファミリーなし)	1-6
X	JP 49-13184 A (三共株式会社) 1974. 02. 05 (ファミリーなし)	1-6
X	JP 04-18092 A (山之内製薬株式会社) 1992. 01. 22 (ファミリーなし)	1-6, 10
X	JP 2003-104884 A (萬有製薬株式会社) 2003. 04. 09 & US 2002189124 A1	1-6, 10, 17
X	JP 08-512034 A (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト) 1996. 12. 17 & WO 95/01358A1	1-6

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 07. 2004

国際調査報告の発送日

03. 8. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 仁

4 P

8 2 1 3

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2002-348288 A (小野薬品工業株式会社) 2002. 12. 04	1-16, 18, 20
P, X	WO 03/057698 A2 (Acadia Pharmaceuticals Inc., USA) 2003. 07. 17	1-6
A	WO 02/074770 A1 (小野薬品工業株式会社) 2002. 09. 26 & US 2004082584	1-20

## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 19 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲 19 は治療による人の身体の処置方法であり、この国際調査機関が調査をすることを要しない事項である。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## 〈調査の対象〉

請求の範囲 1 に記載された一般式 (I) で示される化合物は極めて広範な化合物を含むものであるが、PCT 第 5 条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎず、PCT 第 6 条の意味での明細書の開示による裏付けを欠くものと認められる。よって、調査は、明細書に具体的に記載された化合物について行った。